

1513

## ANESTESIA EPIDURAL SACRA PARA CIRURGIA PROCTOLÓGICA ORIFICIAL

Estudo comparativo da duração da analgesia pós-operatória  
utilizando bupivacaína e etidocaína

DR. ALMIRO DOS REIS JÚNIOR — E.A. (\*)

AP 1933

*Para estudo comparativo da duração da analgesia pós-operatória, são analisados os resultados obtidos em 96 pacientes adultos submetidos a cirurgias proctológicas orificiais sob anestesia epidural sacra. O tratamento estatístico desses resultados demonstrou que a bupivacaína apresenta vantagem sobre a etidocaína por determinar analgesias pós-operatórias significativamente mais prolongadas.*

A cirurgia proctológica orifical reconhecidamente produz razoável desconforto durante as primeiras horas do período pós-operatório. Neste tipo de cirurgia, quando realizado sob anestesia epidural sacra, a bupivacaína apresenta sobre outras drogas algumas vantagens importantes: a) duração de seu efeito analgésico, 20-25% maior que a da tetracaina e duas a três vezes superior ao da mepivacaína ou da lidocaína, este até há pouco o anestésico local mais empregado com esta indicação; b) retorno menos brusco da sensibilidade dolorosa e c) qualidade de seu efeito anestésico, desde que ela age predominantemente sobre fibras sensitivas e promove bloqueio analgésico muito mais prolongado que motor. Tais qualidades tornam a bupivacaína altamente interessante para uso em cirurgia proctológica orifical sob anestesia caudal.

Recentemente, outro anestésico local de ação prolongada, estruturalmente relacionado à lidocaína e à bupivacaína (12), foi introduzido na prática médica: a etidocaína, previamente conhecida como composto W-19053. Suas propriedades físico-químicas diferem significativamente daquelas da lidocaína,

(\*) Do Serviço Médico de Anestesia de São Paulo — Hospital Osvaldo Cruz.

particularmente com relação à solubilidade nos lipídios e à capacidade de ligação a proteínas plasmáticas. A irritação tecidual produzida pela etidocaina parece estar dentro dos limites aceitáveis, sendo seu grau semelhante àquele determinado por outros agentes de uso clínico (2).

O tempo de latência para instalação da anestesia com etidocaina é curto (1), tão curto quanto o da lidocaina (71) ou até mesmo mais curto (12), o que é notável para um anestésico de ação prolongada. Lund e col. (12) encontraram, em anestesia epidural sacra, que o bloqueio sensitivo com etidocaina começa a instalar-se aos 4,2' ± 7' e que ele se torna completo aos 13,0' ± 1,5' quando usada concentração de 0,50-0,75%. Bridenbaugh e col. (4,5), usando essa droga em anestesia peridural lombar, observaram que o início do bloqueio sensitivo ocorreu entre 2 e 6 minutos e sua instalação completa entre 12 e 15 minutos; o mesmo comportamento verificaram quando a adrenalina foi adicionada à solução anestésica.

A etidocaina produz boa analgesia, com excelente frequência de bloqueio (1,2). A duração prolongada de seus efeitos anestésicos não é necessariamente seguida de igual duração de bloqueio do sistema nervoso autônomo; quando inadvertidamente injetada no espaço subaracnóideo, não parece produzir anestesia prolongada (20). Se utilizada em solução a 0,25%, a etidocaina tem efeitos comparáveis aos da lidocaina a 1,0%, ambas com adrenalina 1/200.000; quando empregada em solução a 0,5% com adrenalina 1/200.000, desencadeia analgesia de duração duas vezes maior que aquela obtida com lidocaina 1,0% também com adrenalina 1/200.000 (16). Quando o vasoconstritor não é adicionado à solução anestésica, ainda assim a duração da analgesia com etidocaina é o dobro daquela conseguida com a lidocaina, o que sugere que ambos os anestésicos locais possuem propriedades vasodiladoras (16). Realmente, estudos em animais indicam que, com comparáveis modos de administração, a etidocaina tem uma duração de ação duas a três vezes maior que a lidocaina.

É postulado que a longa ação da etidocaina, como a boa margem de segurança que oferece, decorre da combinação de grande capacidade de ligação a proteínas e de alta solubilidade nos lipídios (12).

Ainda sobre o papel da adrenalina na duração da anestesia, admite Blair (3) que a adição desta droga à solução de etidocaina aumenta consideravelmente sua duração de ação; contudo, Bridenbaugh e col. (5), utilizando-a em anestesia peridural lombar, não notaram diferenças significativas quando a adrenalina foi ou não adicionada à solução anestésica, no que se refere ao início da regressão do bloqueio sensitivo

(197-201 minutos) ou à duração total da analgesia (346-359 minutos).

A instalação do relaxamento muscular com etidocaina é quase tão rápida (<sup>20</sup>) ou mesmo mais rápida (<sup>2</sup>) do que com lidocaina. Quando associada à adrenalina a etidocaina produz bloqueio motor em tempo mais curto (<sup>5</sup>), embora duração e qualidade do relaxamento muscular não variem significativamente; há, entretanto, quem admita não haver diferença estatisticamente significativa quando o vasoconstritor é ou não adicionado à solução anestésica (<sup>2</sup>).

Segundo Engberg e col. (<sup>8</sup>), o relaxamento muscular produzido em anestesia peridural lombar pela etidocaina em solução a 1,0% é maior que aquele estabelecido pela bupivacaina quando em solução a 0,5%. Poppers e col. (<sup>16</sup>) observaram que a etidocaina a 0,5% com adrenalina produz bloqueio motor que dura duas vezes mais que aquele obtido com lidocaina 1,0%, também com adrenalina 1/200.000. Lund e col. (<sup>12</sup>) encontraram que a etidocaina 1,0% desencadeia bom relaxamento muscular mas que raramente ele é adequado quando a droga é empregada, em solução a 0,5%, em anestesia peridural lombar para cirurgia do abdômen inferior; acreditam que em anestesia epidural sacra e em termos de relaxamento muscular, a etidocaina a 0,5% assemelha-se à lidocaina ou à prilocaina em solução a 2,0% e que a 1,0% ela produz resultados semelhantes àqueles conseguidos com bupivacaina em solução a 0,75%. A etidocaina difere de outros anestésicos locais no sentido de que bloqueios motor e sensitivo estabelecem-se quase simultaneamente (<sup>20</sup>).

Os níveis plasmáticos de etidocaina foram investigados por vários autores. Bridenbaugh e col. (<sup>5</sup>) encontraram que, embora pareça que soluções sem vasoconstritor produzam níveis plasmáticos mais altos, as diferenças observadas não foram estatisticamente significantes. Lund e col. (<sup>12</sup>) encontraram que o nível máximo de concentração plasmática de etidocaina variou entre 0,5 e 3,0  $\mu\text{g/ml}$  quando doses de 100-450 mg foram administradas em anestesia peridural lombar. Como acontece com a maioria dos anestésicos locais, uma curva bifásica de desaparecimento foi observada: uma fase inicial rápida, de tal forma que o nível máximo de etidocaina baixou de 50% em 30 minutos; seguiu-se uma segunda fase em que a queda foi mais lenta. O ápice da concentração plasmática de etidocaina foi muito pouco afetado pela adição de adrenalina à solução anestésica. Lund e col. (<sup>11,12</sup>) lembram, contudo, a importância do emprego do vasoconstritor por seus efeitos "beta" e redutor da toxicidade sistêmica, quando são administradas grandes doses.

Scott e col. (18) compararam os níveis plasmáticos de etidocaina com aqueles de bupivacaina, quando ambas as drogas foram administradas endovenosamente em voluntários hígidos. Os dados obtidos demonstraram que tais níveis foram, com etidocaina, consistentemente mais baixos (40-50%) que aqueles encontrados com bupivacaina; isto sucedeu em todas as amostras colhidas. Observaram, ainda, que os volumes totais de distribuição foram, aproximadamente, trinta e quatro litros com bupivacaina e sessenta e dois com etidocaina, que esta última droga desapareceu mais rapidamente do plasma que a outra e que ambos os anestésicos locais foram eliminados mais rapidamente que a lidocaína.

A diferença existente quanto ao ápice de concentração plasmática de bupivacaina e de etidocaina poderia estar relacionada à solubilidade nos lipídios; também a alta capacidade de ligação a proteínas plasmáticas poderia aumentar a margem de segurança da etidocaina, desde que apenas parte da droga permaneceria livre e com possibilidade de acesso ao cérebro ou ao miocárdio (12). Assim, a Scott e col. (18,19) foi possível especular que as diferenças existentes entre etidocaina e bupivacaina representam vantagens para a primeira em termos de toxicidade sistêmica e Poppers (16) acredita que a etidocaina possa ser considerada o menos tóxico dos anestésicos locais de longa ação atualmente em uso.

Os efeitos colaterais devidos a doses excessivas de etidocaina são semelhantes àqueles produzidos por outros anestésicos locais de uso clínico. Assim, toxicidade para o sistema nervoso central inicialmente consta de excitação e, posteriormente, de tremores e convulsões seguidos de depressão. As repercussões cardiovasculares são vasodilatação periférica e depressão da contratilidade do miocárdio, com resultante queda do débito cardíaco e da pressão arterial (2). Entretanto, sinais objetivos de toxicidade sistêmica com o uso de etidocaina, cardiovasculares, neurológicos ou mesmo efeitos colaterais outros de importância com irritação tecidual e metahemoglobinemia, não foram observados clinicamente por Lund e col. (12) ou por Poppers (16). Scott e col. (19), administrando por via venosa bupivacaina e etidocaina em voluntários, observaram que esta última droga apresenta margem de segurança mais favorável e toxicidade sistêmica potencialmente mais baixa que a bupivacaina; provavelmente, isto seria devido principalmente ao rápido desaparecimento da droga do sangue (12).

Experimentos em animais têm demonstrado que bupivacaina e etidocaina têm índices terapêuticos semelhantes, iguais ao da lidocaína, e que tanto potência anestésica como toxi-

cidade destas drogas podem ser avaliadas em quatro vezes aquelas da lidocaina (16); entretanto, alguns têm sugerido que a toxicidade da etidocaina é de cerca de apenas três vezes aquela da lidocaina (2) ou 2/3 daquela da bupivacaina (7). Quando administradas por via subcutânea, bupivacaina e tetracaina demonstram ser 5-7 vezes mais tóxicas que a lidocaina; contudo, a etidocaina tem somente duas vezes a toxicidade da lidocaina e metade da toxicidade da bupivacaina. Sinais tóxicos subjetivos foram estudados comparativamente com bupivacaina e etidocaina, tendo sido demonstrado que a primeira droga foi a que, neste aspecto, demonstrou ser bem mais desagradável (2).

Assim, diante das características da etidocaina, consideramos de interesse utilizar esta droga em anestesia epidural sacra para cirurgia proctológica orificial, estudando-a comparativamente com a bupivacaina quanto ao aspecto duração do efeito analgésico pós-operatório; isto nos pareceu ainda mais válido desde que, em relação àquele anestésico local, apenas pudemos encontrar na literatura anestesiológica investigação de Lund e col. (12), que descreveram prolongado período de analgesia depois de completo desaparecimento do bloqueio sensitivo.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 96 pacientes adultos, de ambos os sexos, pertencentes à raça branca na maioria dos casos, cujos pesos, avaliados clinicamente e segundo informações dos pacientes, estavam dentro dos critérios da normalidade (tabela I) e que foram submetidos a cirurgias proctológicas orificiais diversas (tabela II). A medicação pré-anestésica constou, nos dois grupos de dehidromorfinona-escopolamina — 26 casos (B-16 e E-10), de meperidina-atropina — 26 casos (B-13 e E-13), de diazepam-atropina — 29 casos (B-12 e E-17); 15 pacientes não receberam medicação pré-anestésica (B-11 e E-4). As doses utilizadas foram as habituais.

As punções do hiato sacro foram feitas com os pacientes colocados em decúbito ventral; após a administração da solução anestésica retornaram eles ao decúbito dorsal horizontal durante alguns minutos antes de assumirem a posição operatória (litotomia); apenas dois pacientes foram operados em decúbito ventral.

As concentrações, os volumes e as doses empregados, tanto de bupivacaina como de etidocaina, podem ser encontrados na tabela III.

TABELA I

**DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUE RECEBERAM BUPIVACAÍNA E ETIDOCAÍNA, DE ACORDO COM A DROGA UTILIZADA E SEGUNDO IDADE, SEXO, PESO E COR**

	Bupivacaina	Etidocaina
N.º de pacientes	52	44
Idade média (anos)	37,98	37,17
Sexo masculino	31	23
feminino	21	21
Peso médio (kg)	64,63	62,58
Cor		
branca	47	41
parda	3	1
amarela	2	2

As cirurgias foram iniciadas logo após o estabelecimento de condições adequadas para o ato cirúrgico e isto ocorreu

TABELA II

**DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUE RECEBERAM BUPIVACAÍNA E ETIDOCAÍNA, SEGUNDO O TIPO DE INTERVENÇÃO CIRÚRGICA A QUE FORAM SUBMETIDOS**

	Bupivacaina	Etidocaina
Hemorroidectomia	38	36
Fissurectomia	9	5
Fistulectomia	4	3
Ex. Tumor peri-anal	1	0

TABELA III

**INDICATIVA DAS CARACTERÍSTICAS DAS SOLUÇÕES ANESTÉSICAS DE BUPIVACAÍNA E ETIDOCAÍNA UTILIZADAS BEM COMO DOS VOLUMES E DAS DOSES ADMINISTRADOS**

Solução anestésica	Bupivacaina	Etidocaina
Concentração	0.50%	1.00%
Adrenalina	1/200.000	1/200.000
Volume (ml)		
máximo	16.00	16.00
médio	14.88	15.34
mínimo	13.00	14.00
Dose (mg)		
máxima	80,00	160,00
média	74,40 ± 5,70	153,48 ± 9,96
mínima	65,00	140,00

entre 10 e 25 minutos (média: 15,2) ou entre 7 e 20 minutos (média: 10,5), respectivamente para a bupivacaina e para a etidocaina.

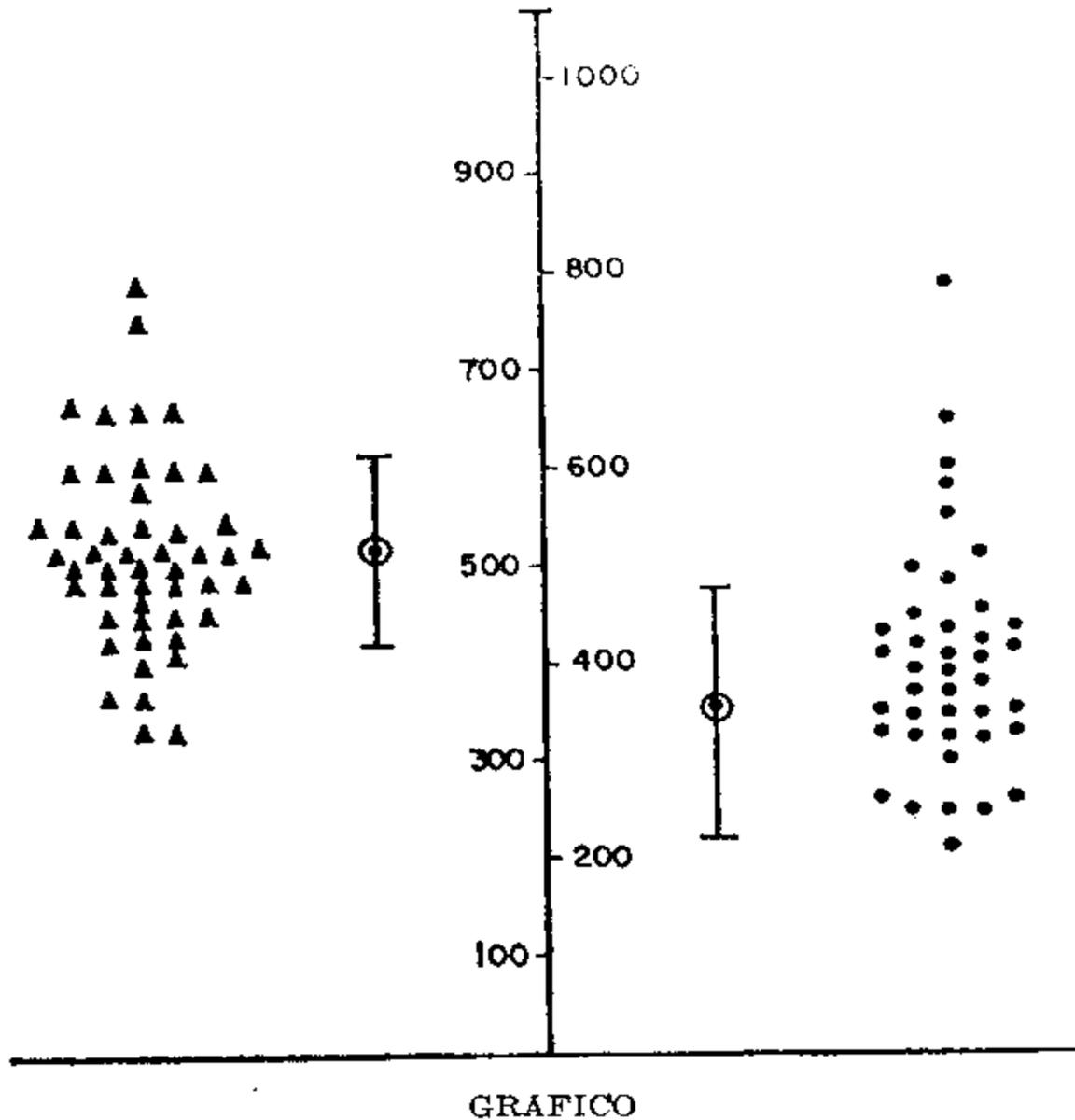
O resultado anestésico foi considerado perfeito para todos os indivíduos aqui relacionados; foram excluídos desta casuística casos que necessitaram alguma forma de complementação bem como dois casos de convulsão com etidocaina.

A sedação intra-operatória foi sempre feita com diazepam, por via venosa, em doses variáveis de 10 a 15 mg; geralmente foi iniciada antes da administração do anestésico local.

Todos os pacientes foram acompanhados no período pós-cirúrgico para o registro do término da analgesia. O critério adotado foi subjetivo: a informação de cada indivíduo a respeito do início da dor. A duração da analgesia foi computada desde a administração do anestésico local até o início da sintomatologia dolorosa; o retorno completo da sensibilidade cutânea na região perineal bem como o total desaparecimento da analgesia pós-operatória não foram estudados. As necessidades de medicação analgésica nas primeiras 24 horas do período pós-operatório foram anotadas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo produziu os dados reproduzidos em gráfico. Pelo que dele se pode deduzir, a duração da analgesia pós-operatória variou amplamente, tanto com o emprego da bupivacaina



**DURAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM MINUTOS APÓS EMPREGO DE BUPIVACAINA (▲) E DE ETIDOCAINA (●). SÃO REPRESENTADOS A DISTRIBUIÇÃO TOTAL DOS CASOS, AS MÉDIAS E OS D.P.**

vacaina como da etidocaina. A analgesia mais curta com bupivacaina durou 330 minutos e a mais longa, 780 minutos; com etidocaina esses valores foram, respectivamente, 210 e 780 minutos. Da observação da tabela IV podemos obter outros dados de interesse. O estudo estatístico do material demonstrou que a duração média da analgesia foi  $520,12 \pm 96,18$  minutos para a bupivacaina e  $350,43 \pm 124,86$  minutos para a etidocaina. Tais resultados foram estatisticamente significantes ( $p < 0,001$ ). O tratamento estatístico do material aqui apresentado revelou que não houve diferenças significantes ( $p > 0,05$ ) quanto às idades e aos pesos dos pacientes e quanto aos volumes de solução anestésica empregados; partindo da premissa de que a etidocaina tem metade da potência da

bupivacaina, os mesmos resultados foram obtidos em relação às doses utilizadas.

Os dados disponíveis na literatura demonstram que, em relação à bupivacaina, nossos resultados aproximam-se bastante daqueles obtidos em anestesia epidural sacra para cirurgia proctológica orificial por outros. Herbring <sup>(9)</sup>, embora tenha empregado doses um pouco superiores às que utilizamos e demonstrado o valor dos fatores volume e dose, encontrou o primeiro sinal de regressão da analgesia aos  $463 \pm 19$  minutos e sua regressão total aos  $597 \pm 32$  minutos. Lind <sup>(10)</sup>

TABELA IV

## DURAÇÃO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

Duração (horas)	Bupivacaina		Etidocaina	
	N.º de casos	%	N.º de casos	%
0 — 3	0	0	0	0
3 — 6	3	5,77	19	43,18
6 — 9	35	67,31	17	38,63
9 — 12	10	19,23	4	9,09
12 — 15	2	3,84	1	2,27
15 →	2	3,84	3	6,81

relatou o aparecimento de dor em queimação no pós-operatório de hemorroidectomias após  $492 \pm 41$  minutos, o uso de analgésicos sendo necessário depois de  $560 \pm 43$  minutos. Estudos de Moore e col. <sup>(14,15)</sup> demonstraram que a analgesia pós-operatória durou  $289,3 \pm 87,4$  minutos, tendo a sensibilidade completa retornado depois de  $449,9 \pm 105,7$  minutos; narcóticos foram pedidos pelos pacientes 60-185 minutos após a volta completa da sensibilidade. Rochowanski e col. <sup>(17)</sup> obtiveram analgesia pós-operatória de  $510 \pm 18$  minutos de duração; em relação ao uso de analgésicos no pós-operatório, alguns pacientes de nada necessitaram enquanto que os restantes os receberam após  $10,4 \pm 0,39$  horas. Dhumér <sup>(6)</sup>,

entretanto, relata analgesias com duração variável entre 360 e 480 minutos, assim um pouco inferiores àquelas obtidas pelos autores anteriormente mencionados e por nós. Mesmo em anestesia peridural lombar, os resultados obtidos por alguns aproximam-se bastante daqueles por nós encontrados. Em nosso meio, utilizando este método anestésico, Magri e col. (13) relatam analgesias pós-operatórias de durações extremamente variáveis mas superiores a 300 minutos em 74% dos casos.

Em relação à etidocaina, alguns autores estudaram a duração do bloqueio sensitivo em anestésias epidurais sacras (12) e peridurais lombares (4,5,12); Lund e col. (12), ao que parece os únicos pesquisadores que publicaram resultados obtidos em anestésias caudais com etidocaina, encontraram que a regressão completa da analgesia, definida como o tempo decorrido desde a administração da droga até o completo desaparecimento da analgesia em todos os segmentos, ocorreu em  $243,9 \pm 64,1$  minutos; desta forma, os dados que obtivemos não podem ser comparados com estes.

A medicação pré-anestésica não pareceu influir nos resultados; tal observação já foi anteriormente feita por Rochowanski e col. (17). As condições de sensibilidade cutânea no local operatório não foram investigadas mas delas parece independer a duração da analgesia pós-operatória (17).

A velocidade de regressão da analgesia pós-cirúrgica, reconhecidamente menos brusca com bupivacaina do que com anestésicos locais de ação mais curta, não foi pesquisada pois, além de difícil caracterização, todos os pacientes receberam medicação analgésica logo após o início da sintomatologia dolorosa; ficou-nos, contudo, a impressão de que ela foi semelhante com os dois anestésicos locais empregados.

É admitido que o uso de anestésicos locais de ação prolongada em anestesia epidural sacra reduz a quantidade de analgésico no pós-operatório (17); nossos pacientes receberam, nas primeiras 24 horas, Sedalene<sup>(R)</sup> e, em alguns casos, meperidina no final do período; não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto às doses totais administradas. Devemos, ainda assinalar que dois doentes anestesiados com bupivacaina e três com etidocaina não receberam qualquer medicação analgésica no período pós-cirúrgico desde que, insistentemente inquiridos, nenhuma dor acusaram; tal fato já ocorreu anteriormente na experiência de Rochowanski e col. (17).

Efeitos colaterais dignos de nota, tanto intra-operatórios como pós-operatórios, não foram registrados nos casos aqui computados. Apenas devemos registrar dois casos de convulsões com etidocaina, os únicos em toda nossa experiência

anestesiológica de vinte anos, excluídos desta casuística, e que ocorreram em pacientes que não haviam previamente recebido diazepam e nos quais não houve uso de sobredose nem sangramento durante a administração do anestésico local, embora a aspiração prévia tenha sido várias vezes empregada antes da injeção.

Em conclusão, embora a etidocaina apresente algumas vantagens sobre a bupivacaina, tais como tempo de latência mais curto e capacidade para produzir melhor relaxamento muscular, os resultados que obtivemos em relação à duração da insensibilidade à dor no período pós-operatório nos indicam que, neste aspecto e nas condições em que trabalhamos, a bupivacaina supera a etidocaina por determinar analgesia pós-cirúrgica significativamente mais prolongada.

#### AGRADECIMENTO

Ao Dr. Leão Roberto Machado de Carvalho (EPUSP) pelo tratamento estatístico dos dados aqui apresentados.

#### SUMMARY

SACRAL EPIDURAL ANESTHESIA WITH BUPIVACAINE AND ETIDOCAINE FOR ORIFICIAL PROCTOLOGICAL SURGERY. A comparative study of postoperative analgesia

A comparative study of duration of postoperative analgesia after sacral epidural block with bupivacaine and etidocaine was performed in 96 patients submitted to orificial proctological surgery. Statistical analysis revealed significantly more prolonged analgesia with bupivacaine.

#### REFERÊNCIAS

1. Adams H J, Kromberg G H & Takman B H — Local anesthetic activity and acute toxicity of  $(\pm)$  — 2 — (N-ethylpropylamino) — 2', 6' — butyroxylidide, a new long-acting agent. *J Pharm Sci* 61:1829, 1972.
2. Astra Pharm Prod — Investigator's brochure. W-19053 — a new local anesthetic agent, Worcester, U.S.A., 1974.
3. Blair M — Apud 16.
4. Bridenbaugh Ph.O, Tucker G T, Moore D C, Bridenbaugh L D & Thompson G E — Etidocaine: clinical evaluation for intercostal nerve block and lumbar epidural block. *Anesth Analg (Clev)* 52:407, 1973.
5. Bridenbaugh Ph O, Tucker G T, Moore D C, Bridenbough L D, Thompson G E & Balfour R I — Role of epinephrine in regional block anesthesia with etidocaine: a double-blind study. *Anesth Analg (Clev)* 53:430, 1974.
6. Dhunér K G — Clinical experience with marcaine(R) (LAC-43), a new local anaesthetic. *Acta Anaesth Scandinav Suppl* 23:395, 1966.
7. Editores — The Year Book of Anesthesia, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1974, pág. 49.

8. Engberg G, Holmdahl M H & Edstrom H — Apud 12.
9. Herbring B G — A comparative study of LAC-43, mepivacaine and tetracaine in caudal anaesthesia. *Acta Anaesth Scandinav Suppl* 21:45, 1966.
10. Lind B — Apud 9.
11. Lund P C — Guest discussion — Cit 5. *Anesth Analg (Clev)* 53:435, 1974.
12. Lund P C, Cwick J C & Pagdanganan R T — Etidocaine, a new long-acting local anesthetic agent: a clinical evaluation. *Anesth Analg (Clev)* 52:482, 1973.
13. Magri A, Pereira de Almeida A & Russo R P — Bupivacaina em anestesia peridural para cirurgia proctológica orificial, estudo clinico. *Rev Bras Anest* 23:52, 1973.
14. Moore D C, Bridenbaugh L D, Bridenbaugh Ph O & Thompson G E — Bupivacaine hydrochloride: a summary of investigation use in 3274 cases. *Anesth Analg (Clev)* 50:856, 1971.
15. Moore D C, Bridenbaugh L D, Bridenbaugh Ph O & Tucker G T — Bupivacaine: a review of 2,077 cases. *JAMA* 214:713, 1970.
16. Poppers P J, Katz R L, Ericson E V, Meyer M B & Covino B G — Evaluation of etidocaine, a new anesthetic agent, with a modified bilateral ulnar-nerve-block technique. *Anesthesiology* 40:13, 1974.
17. Rochowanski E, Kreiser R D & Morris L E — Caudal anaesthesia with bupivacaine (Marcaine) for anal surgery: a clinical trial. *Canad Anaesth Soc J* 18:18, 1971.
18. Scott D B, Jebson P J R & Boyes R N — Pharmacokinetic study of the local anaesthetics bupivacaine (Marcaine) and prilocaine (Duranest) in man. *Brit J Anaesth* 45:1010, 1973.
19. Scott D B, Jebson P J R & Boyes N R — Apud 12.
20. Thompson G E — Discussion. Cit 12. *Anesth Analg (Clev)* 52:493, 1973.