

# Comparação entre Bupivacaína Racêmica (S50-R50) e Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25), ambas Isobáricas, a 0,5% em Raquianestesia. Estudo em Cirurgias Ortopédicas \*

## *Comparative Study between 0.5% Isobaric Bupivacaine and a 0.5% Isobaric Mixture of 75% S(-) Bupivacaine and 25% R(+) Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Orthopedic Surgery*

Luiz Eduardo Imbelloni, TSA<sup>1</sup>, Lúcia Beato<sup>1</sup>

### RESUMO

Imbelloni LE, Beato L - Comparação entre Bupivacaína Racêmica (S50-R50) e Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25), ambas Isobáricas, a 0,5% em Raquianestesia. Estudo em Cirurgias Ortopédicas

**Justificativa e Objetivos** - A bupivacaína comercialmente utilizada se apresenta como mistura racêmica RS(±)bupivacaína. Embora o enantiômero levôgiro S(-), levobupivacaína, seja menos tóxico para o sistema nervoso central e cardiovascular do que a R(+) bupivacaína, sua relativa eficácia ainda não foi determinada na raquianestesia. O objetivo deste estudo foi comparar a mistura enantiomérica de bupivacaína (com 75% de S(-)bupivacaína e 25% de R(+)bupivacaína) - bupi S75-R25 - com a bupivacaína racêmica, na mesma dose e concentração, para raquianestesia em cirurgias ortopédicas de membros inferiores.

**Método** - Participaram do estudo 120 pacientes com idades entre 16 e 94 anos, estado físico ASA I e II, programados para cirurgias ortopédicas de membros inferiores, sob raquianestesia. Os pacientes foram aleatoriamente separados em dois grupos de 60 pacientes: Grupo S75-R25, que recebeu 3 ml (15 mg) de solução a 0,5% isobárica, que continha mistura de 75% de S(-) bupivacaína e 25% de R(+)bupivacaína e Grupo S50-R50, que recebeu também 3 ml (15 mg) de bupivacaína racêmica 0,5% isobárica. Foram avaliados e comparados os seguintes parâmetros: latência da analgesia, bloqueio motor, duração dos efeitos, dispersão cefálica da analgesia, alterações cardiovasculares e sintomas neurológicos transitórios.

**Resultados** - Ambas as soluções de bupivacaína produziram efeitos comparáveis quando administrados na raquianestesia. Não foi observada diferença no nível superior da analgesia. O bloqueio motor apresentou tempo menor de instalação com a bupivacaína racêmica (S50-R50). Não foi observado bloqueio motor completo em todos os pacientes. A incidência de hipotensão arterial foi a mesma com ambas as soluções. Não ocorreram sintomas neurológicos transitórios.

**Conclusões** - A mistura enantiomérica de 75% de levobupivacaína com 25% de dextrobupivacaína, a 0,5% isobárica, injetada no espaço subaracnóideo, produz bloqueio sensitivo e motor similar que a mesma dose de bupivacaína racêmica a 0,5% isobárica para cirurgias ortopédicas. A possibilidade de um bloqueio diferencial significativo com a mistura S75-R25 bupivacaína quando comparada com bupivacaína racêmica merece posteriores estudos.

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

### SUMMARY

Imbelloni LE, Beato L - Comparative Study between 0.5% Isobaric Bupivacaine and a 0.5% Isobaric Mixture of 75% S(-) Bupivacaine and 25% R(+) Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Orthopedic Surgery

**Background and Objectives** - Commercially available bupivacaine is a racemic mixture of S(-) and R(+)-enantiomers. Although S(-) bupivacaine is less toxic to the cardiovascular and central nervous systems than R(+) bupivacaine, its relative efficacy has not been determined in spinal anesthesia. This study compared the same levobupivacaine and bupivacaine doses in spinal anesthesia for lower limb orthopedic surgeries.

**Methods** - Participated in this study 120 patients aged 16 to 94 years, physical status ASA I and II, scheduled for lower limb orthopedic surgery under spinal anesthesia. Patients were randomly assigned to two groups (n=60): Group S75-R25 (levobupivacaine) received 3 ml (15 mg) of a 0.5% mixture containing 75% S(-)bupivacaine and 25% R(+)bupivacaine, and Group S50-R50 received 3 ml (15 mg) of 0.5% plain bupivacaine. The following parameters were evaluated and compared: analgesia onset time, motor block, duration of effects, cephalad spread of analgesia, cardiovascular changes and transient neurological symptoms.

**Results** - Levobupivacaine and bupivacaine produced comparable effects following intrathecal administration. There were no significant differences in the upper blockade level between groups. Motor block onset time was shorter for bupivacaine. Motor block was not complete in all patients. The incidence of hypotension was similar for both solutions. Transient neurological toxicity was not observed.

**Conclusions** - Plain intrathecal 0.5% levobupivacaine produced a similar sensory and motor block effect to that of 0.5% bupivacaine for orthopedic surgeries. The possibility of a significant differential blockade with levobupivacaine as compared to bupivacaine warrants further studies.

**KEY WORDS** - ANESTHETICS, Local: bupivacaine, levobupivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: spinal block

\* Recebido da (Received from) Clínica São Bernardo, Casa de Saúde Santa Maria, Rio de Janeiro, RJ

1. Anestesiologista da Clínica São Bernardo e Casa de Saúde Santa Maria. Rio de Janeiro, RJ

Apresentado (Submitted) em 26 de janeiro de 2001  
Aceito (Accepted) para publicação em 20 de março de 2001

Correspondência para (Mail to):  
Dr. Luiz Eduardo Imbelloni  
Av. Epitácio Pessoa, 2356/203 - Lagoa  
22471-000 Rio de Janeiro, SP  
E-mail: imbelloni@openlink.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

## INTRODUÇÃO

As diferenças biológicas entre os enantiômeros da cocaína foram descritas no início do século XX<sup>1</sup>. A bupivacaína comercialmente utilizada é uma mistura racêmica dos enantiômeros S(-) e R(+) e foi primeiramente utilizada para raquianestesia em 1966, nas concentrações de 0,5%, 0,75% e 1% com e sem epinefrina<sup>2</sup>. Existem evidências de que os isômeros da bupivacaína têm diferentes potenciais de bloqueio do canal de Na<sup>+</sup>, sendo a R(+)bupivacaína três vezes mais potente do que a S(-)bupivacaína<sup>3</sup>. A levobupivacaína é o S(-)enantiômero que agora está sendo estudado clinicamente, obtido por resolução da sua respectiva forma racêmica e com perfil farmacologicamente semelhante.

Diversos estudos em animais e humanos têm demonstrado que os anestésicos locais levógiros são menos tóxicos para o sistema nervoso central e cardiovascular do que a bupivacaína racêmica ou dextrógiro e exibe uma capacidade intrínseca de produzir vasoconstrição e menor bloqueio motor<sup>1,4,5</sup>. Entretanto, é fundamental para se proceder a manipulação das relações enantioméricas de um composto a preservação de suas vantagens clínicas<sup>6</sup>.

A experiência com a S(-)bupivacaína em anestesia peridural mostrou resultados insatisfatórios em termos de qualidade do bloqueio<sup>7</sup>. Por este motivo, há uma tendência em se utilizar concentrações mais altas (0,75%) de S(-)bupivacaína na técnica peridural<sup>7,8</sup>. A bupivacaína 0,5% é o anestésico local mais utilizado na raquianestesia nos últimos anos, sendo disponível na forma racêmica contendo ambos enantiômeros na proporção equimolar de 50:50 RS(±)bupivacaína. Quando administrada no espaço subaracnóideo a bupivacaína 0,5% produz anestesia cirúrgica efetiva. Já a levobupivacaína a 0,5% tem sido pouco utilizada para a raquianestesia<sup>9</sup>.

O objetivo deste trabalho foi comparar o bloqueio produzido pela forma racêmica da bupivacaína 0,5% com mistura enantiomérica que contém 75% de levobupivacaína e 25% de dextrobupivacaína (S75-R25) a 0,5% isobárica, na raquianestesia para cirurgias ortopédicas de grande e médio porte.

## MÉTODO

Após aprovação da Diretoria de Publicação e Divulgação da Clínica e consentimento formal, participaram deste estudo prospectivo 120 pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, estado físico ASA I ou II escalados para cirurgias ortopédicas de grande e médio porte. Critérios de exclusão foram hipovolemia, distúrbios de coagulação, infecção e recusa do método proposto. Os pacientes foram aleatoriamente separados em dois grupos de 60, correspondentes às drogas utilizadas: Grupo S75-R25, mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% (15 mg) e Grupo S50-R50, com bupivacaína racêmica a 0,5% (15 mg) (Tabela I).

Tabela I - Densidade, pH e Teor das Soluções

	S75-R25		S50-R50	
	20 °C	37 °C	20 °C	37 °C
Densidade (g/ml)	1,004	1,0065	1,005	1,006
pH	5,66		5,4	
Teor (mg/ml)	5,11 * (102,2%)		5,12 (102,4%)	
Lote utilizado **	00031068		00031219	

\* 5,11 mg/ml = 75% bupivacaína levógiro = 3,8325 mg/ml;  
25% bupivacaína dextrógiro = 1,2775 mg/ml

\*\* Fornecido pela Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda

Nenhum paciente recebeu medicação pré-anestésica no quarto. Após venóclise com cateter 18G, foi iniciada a infusão de solução de Ringer com lactato para hidratação, expansão e manutenção da permeabilidade da veia. Após sedação com 1,5 a 4,5 mg de midazolam e 20 a 30 mg de meperidina, foi realizada raquianestesia em decúbito lateral esquerdo com três ml das soluções estudadas, pela via paramediana, no espaço L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> ou L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, com agulha 27G tipo Quincke. Uma vez obtido o LCR, as soluções anestésicas foram injetadas sem barbotagem, na velocidade de 0,2 ml.s<sup>-1</sup>. Nos pacientes com fratura de fêmur foi administrada cetamina (0,05 mg.kg<sup>-1</sup>) antes do bloqueio.

O nível segmentar da analgesia (perda da sensação à picada de agulha) foi determinado bilateralmente com intervalo de um minuto no início e a cada cinco minutos até completar 30 minutos. Com o mesmo intervalo, foi pesquisado o grau de bloqueio motor das extremidades inferiores, utilizando-se a escala de Bromage. A latência do bloqueio foi definida como o tempo para a primeira perda da sensibilidade na região correspondente ao metâmero da punção. A duração da analgesia foi considerada quando do retorno completo da sensibilidade e a duração do bloqueio como o retorno completo da atividade muscular nos membros inferiores. No caso de falha do bloqueio, antes do início da cirurgia, era repetida a punção subaracnóidea com nova injeção de anestésico. No decorrer da cirurgia, em vigência de qualquer falha (nível insuficiente, tempo insuficiente), optava-se por uma anestesia geral. Em todos os pacientes foi pesquisado o aparecimento de cefaléia até o 5º dia de pós-operatório, assim como sintomas neurológicos transitórios ou outras complicações neurológicas. Os pacientes foram observados até o 30º dia de pós-operatório.

A pressão arterial, a frequência cardíaca e a SpO<sub>2</sub> foram anotadas a cada cinco minutos e o ECG monitorizado continuamente na posição CM5. A hipotensão arterial, determinada através da diminuição da PAS maior do que 30% da pressão do valor anotado no quarto, foi primeiramente tratada com aumento da reposição hídrica e, quando não houve resposta, com uso de vasopressor. A frequência cardíaca menor do que 50 bpm foi tratada com atropina. Foi colocado, em todos os pacientes, cateter nasal com oxigênio (1-2 L.min<sup>-1</sup>). Em nenhum paciente foi utilizada cateterização vesical.

Os resultados foram analisados pelos testes *t* de Student, *F* de Brieger, Qui-quadrado, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis sendo considerado significativo o valor de *p* < 0,05.

**RESULTADOS**

O trabalho incluiu 120 pacientes, sendo 64 homens e 56 mulheres. Não foi encontrada diferença entre as médias de idade, peso e altura dos pacientes nos dois grupos (Tabela II). Três pacientes não apresentaram qualquer bloqueio após 15 minutos (dois do grupo S75-R25 e um do grupo S50-R50), sendo realizada nova punção (Tabela III). Não houve necessidade de complementação com anestesia geral em nenhum paciente do estudo.

Tabela II - Dados dos Pacientes (Média ± DP)

	S75-R25	S50-R50
Idade (anos)	56,93 ± 20,81	57,16 ± 20,19
(Limites)	(18 - 92)	(16 - 94)
Peso (kg)	69,81 ± 14,81	68,15 ± 13,29
(Limites)	(42 - 102)	(47 - 100)
Altura (cm)	165,20 ± 09,42	166,41 ± 10,22
(Limites)	(151 - 182)	(151 - 196)
Sexo		
Masculino	33	31
Feminino	27	29

Tabela III - Características do Bloqueio Sensitivo e Falhas

	S75-R25	S50-R50
Tempo de latência (min)	1,78 ± 0,73	1,86 ± 0,77
Duração bloqueio sensitivo (h)	4,36 ± 0,95	4,42 ± 0,87
Nível de dispersão aos 30 minutos (Moda)	T10	T12
Falhas (%)	2 (3,3%)	1 (1,6%)

O início da analgesia foi rápido e comparável entre as duas substâncias. Não houve diferença significativa no tempo de latência sensitiva, nem na duração do bloqueio sensitivo entre os dois grupos (Tabela III).

A dispersão da analgesia foi a mesma com ambas as misturas aos 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos (Figura 1). Foi observada uma ampla variação na dispersão da analgesia entre os pacientes de ambos os grupos (Figura 2).

O início do bloqueio motor foi rápido e o bloqueio motor completo ocorreu em 96,5% dos pacientes com o uso de S75-R25 e 95% com a bupivacaína racêmica. Não houve diferença significativa para atingir os graus de bloqueio motor 1 e 2. O tempo para atingir o bloqueio motor completo foi significativamente maior no grupo S75-R25 (Tabela IV). Não houve diferença significativa na duração do bloqueio motor entre as duas substâncias estudadas (Tabela IV).

Não houve diferença significativa na incidência de hipotensão e bradicardia com ambas as drogas. Não foi observado nenhum caso de cefaléia ou complicação neurológica em ambos os grupos (Tabela V).

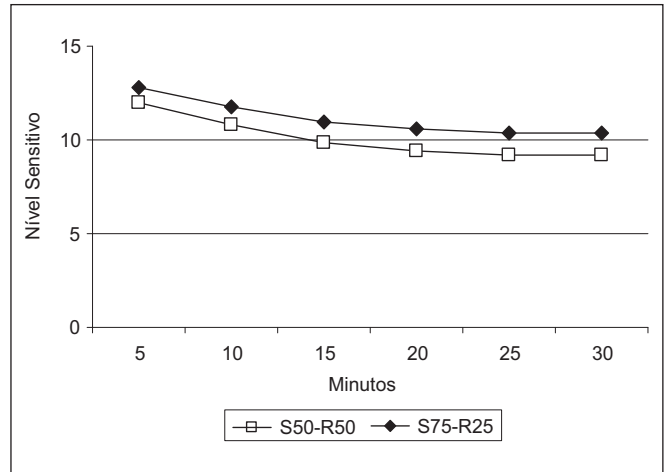


Figura 1 - Nível Segmentar Mediano da Analgesia até 30 minutos

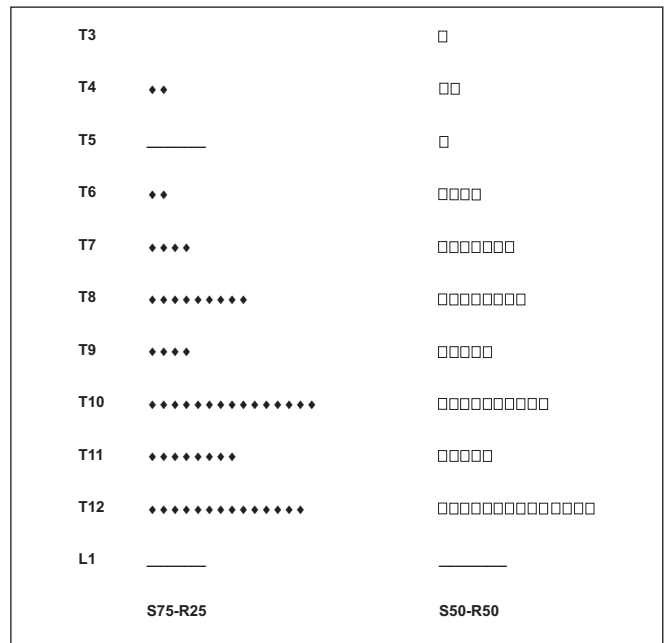


Figura 2 - Dispersão Cefálica da Analgesia aos 30 minutos

Tabela IV - Tempo de Instalação e Duração do Bloqueio Motor (Média ± DP)

Bloqueio Motor	S75-R25	S50-R50
1	1,48 ± 0,82	1,41 ± 0,62
2	3,47 ± 1,68	3,78 ± 2,80
3	9,35 ± 5,45	7,30 ± 3,88 *
Completo	56/58	56/59
Duração bloqueio motor (h)	4,43 ± 1,00	4,58 ± 0,92

\* p < 0,05 (Teste Mann-Whitney)

Tabela V - Complicações

	S75-R25	S50-R50
Hipotensão arterial (%)	5 (8,3%)	5 (8,3%)
Bradycardia (%)	3 (5%)	2 (3,3%)
Cefaléia	0	0
Sintomas neurológicos	0	0

Trinta e seis pacientes fizeram uso do garrote pneumático, sendo 21 do grupo S75-R25 e 15 com a bupivacaína racêmica, sendo que nenhum paciente relatou queixa dolorosa (Tabela VI).

Tabela VI - Pacientes que Usaram ou não Garrote e Incidência de Dor

	S75-R25	S50-R50
Uso do garrote	21	15
Não utilizaram	37	44
Dor do garrote	0	0

## DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a mistura enantiomérica de 75% de levobupivacaína e 25% da R(+)bupivacaína, da mesma forma que a bupivacaína racêmica, pode ser usada para proporcionar raquianestesia para cirurgias ortopédicas de médio e grande porte, com baixa incidência de hipotensão arterial e sem casos de sintomas neurológicos transitórios. Algumas cirurgias ortopédicas podem necessitar de tempos prolongados pelo posicionamento na mesa ortopédica. Desta forma, ambas as soluções são boas indicações para estas cirurgias em virtude de proporcionar anestesia de longa duração.

A separação da bupivacaína racêmica permitiu a obtenção dos enantiômeros levógiro e dextrógiro. A levobupivacaína pode estar na forma pura<sup>6</sup> ou nas proporções de 10% de R(+)bupivacaína e 90% de S(-)bupivacaína ou 25% de R(+)bupivacaína e 75% de S(-)bupivacaína<sup>8,10</sup>. A forma da levobupivacaína deste estudo contém 75% da forma levógiro e 25% da forma dextrógiro. A forma racêmica foi comparada à forma levógiro, avaliando a propriedade bloqueadora sensitiva do nervo ulnar em humanos<sup>11</sup>. Na anestesia peridural, a levobupivacaína foi comparada com a forma racêmica confirmando a semelhança quanto à potência e eficácia, porém com reduzida cardiotoxicidade potencial<sup>12</sup>.

Diversos estudos têm mostrado uma variação da altura do bloqueio com a bupivacaína isobárica, principalmente quanto injetada na posição sentada. Em comum com a bupivacaína racêmica, a mistura enantiomérica S75-R25 é ligeiramente hipobárica com densidade de 1,004 g/ml a 20 °C determinada por picnometria. Resultados semelhantes ao obtido com a levobupivacaína sem contaminação dextrógiro que foi de 1,0048 g/ml a 23 °C e 1,005 g/ml a 37 °C<sup>9</sup>. Neste estudo houve uma grande variação da altura do bloqueio tanto com a S75-R25 quanto com a bupivacaína racêmica.

Estudando a forma levógiro em comparação com a forma racêmica no nervo ciático do rato, foi observado que a levobupivacaína apresenta a mesma eficácia bloqueadora da mistura racêmica, com a mesma intensidade e duração dos bloqueios motor e sensitivo, porém com um tempo de instalação marcadamente reduzido<sup>13</sup>. Neste estudo clínico, não foi observada nenhuma diferença quanto ao tempo de instalação do bloqueio sensitivo, porém o bloqueio motor se instalou mais rápido com a bupivacaína racêmica. Não foi evidenciada diferença na duração dos bloqueios sensitivo e motor entre os grupos S75-R25 e o S50-R50.

As falhas observadas neste estudo foram caracterizadas pela ausência de analgesia após injeção no espaço subaracnóideo. Não foi observada diferença de incidência de falhas entre os grupos, o que está de acordo com outros trabalhos com a bupivacaína<sup>14,15</sup> e levobupivacaína<sup>9</sup>.

Após injeção subaracnóidea na posição lateral, 3 ml de bupivacaína hiperbárica produzem dispersão cefálica da analgesia significativamente mais alta do que a solução isobárica<sup>16</sup>. Neste estudo, tanto a mistura enantiomérica S75-R25 isobárica como a bupivacaína racêmica isobárica apresentaram a mesma densidade e tiveram o mesmo comportamento na dispersão cefálica da analgesia até 30 minutos, após injeção em decúbito lateral.

O grau de hipotensão arterial que ocorre durante a raquianestesia tem sido correlacionado com a dispersão do bloqueio sensitivo, hidratação prévia e idade do paciente. Estudando a influência da idade na raquianestesia com bupivacaína a 0,5% isobárica, foi observada uma incidência de hipotensão mais acentuada nos pacientes idosos<sup>17</sup>. Neste estudo, tanto a forma racêmica quanto a mistura S75-R25 cursaram com a mesma incidência de hipotensão arterial (8,3%), em cirurgias ortopédicas de médio e grande porte. Da mesma forma, não se observou diferença em relação à incidência de bradicardia com ambas as drogas.

Não foram observadas diferenças no tempo de instalação do bloqueio sensitivo entre as duas soluções de anestésico local, com resultados que foram semelhantes aos obtidos com a levobupivacaína<sup>9</sup> e ropivacaína a 0,75% e equivalente à metade do tempo obtido para instalação da raquianestesia com a ropivacaína a 0,5%<sup>18</sup>. Da mesma forma não se observaram diferenças na duração do bloqueio sensitivo entre as duas soluções estudadas, mas um pouco maior do que a ropivacaína 0,5% e menor do que a ropivacaína a 0,75%<sup>18</sup>. A duração do bloqueio sensitivo com a mistura enantiomérica S75-R25 foi maior do que o obtido com a levobupivacaína pura<sup>9</sup> e menor do que a encontrada com a bupivacaína 0,75%<sup>19</sup>.

O bloqueio motor das extremidades inferiores é dose-dependente<sup>11</sup> e o bloqueio motor completo é obtido mais frequentemente com as soluções puras. Diferente da raquianestesia com ropivacaína 0,5% e 0,75%<sup>18</sup>, neste estudo, não foi observado bloqueio motor completo em dois pacientes com a S75-R25 bupivacaína e três com a bupivacaína racêmica. Os resultados de 96% de bloqueio motor completo com a S75-R25 bupivacaína são semelhantes aos 95% do bloqueio motor encontrados com a levobupivacaína pura<sup>9</sup>. Houve

aparecimento mais rápido do bloqueio motor completo com a forma racêmica.

Embora o bloqueio motor produzido pelas duas soluções observadas não tenha apresentado diferenças, em humanos<sup>4</sup> foi observada uma duração menor do bloqueio motor com a levobupivacaína<sup>20</sup>. Neste estudo não houve diferença na duração dos bloqueios motor e sensitivo. A duração média do bloqueio motor com a S75-R25 bupivacaína neste estudo foi de 265,8 minutos, igual aos 266,5 minutos encontrado com a forma racêmica<sup>9</sup>. Diferentemente de estudos realizados em ratos<sup>20</sup> e humanos<sup>9</sup>, o tempo de recuperação do bloqueio motor foi maior do que o tempo de recuperação do bloqueio sensitivo com ambas as formas de bupivacaína (racêmica e mistura enantiomérica S75-R25), sem diferenças entre elas. Novos estudos são necessários para entender a possível variabilidade em dose-resposta para o bloqueio motor com a levobupivacaína.

Da mesma forma que não foi observada diferença quanto aos bloqueios sensitivo e motor entre a bupivacaína levógira e a bupivacaína racêmica na técnica com o nervo ulnar em humanos<sup>10</sup>, neste estudo não foram evidenciadas diferenças na instalação, duração e qualidade da raquianestesia. As alterações cardiocirculatórias foram discretas apesar do nível de bloqueio sensitivo alto em alguns pacientes. Amistura enantiomérica de bupivacaína (75% levógira + 25% dextrógira) mostrou que apresenta um comportamento semelhante à forma racêmica, sendo uma nova opção para raquianestesia em cirurgias ortopédicas de médio e grande porte.

### **Comparative Study between 0.5% Isobaric Bupivacaine and a 0.5% Isobaric Mixture of 75% S(-) Bupivacaine and 25% R(+) Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Orthopedic Surgery**

Luiz Eduardo Imbelloni, M.D., Lúcia Beato, M.D.

#### **INTRODUCTION**

Biological differences among cocaine enantiomers have been described in the early 20<sup>th</sup> Century<sup>1</sup>. Commercially available bupivacaine is a racemic mixture of S(-) and R(+) enantiomers and was firstly used for spinal anesthesia in 1966 in concentrations of 0.5%, 0.75% and 1%, with or without epinephrine<sup>2</sup>. There are evidences that bupivacaine isomers have different Na<sup>+</sup> channel blockade properties, being R(+) bupivacaine three times more potent than S(-) bupivacaine<sup>3</sup>. Levobupivacaine (the S(-) enantiomer) is now being clinically studied and was obtained by resolution of its respective racemic form and seems to have a pharmacologically similar profile. Several animal and human studies have shown that levogyrous local anesthetics are less toxic than racemic or dextrogyrous bupivacaine for cardiovascular and central ner-

vous systems and have an intrinsic ability of producing vasoconstriction and lower motor block<sup>1,4,5</sup>. However, the preservation of compound's clinical advantages is fundamental for the manipulation of its enantiomeric relations<sup>6</sup>.

The experience with S(-) bupivacaine in epidural anesthesia has shown an unsatisfactory blockade<sup>7</sup>, so there is a trend to use it in higher concentrations (0.75%)<sup>7,8</sup>. Recently, 0.5% bupivacaine has become the most popular local anesthetic for spinal anesthesia. It is available in the racemic form with both enantiomers in the equimolar ratio of 50:50 RS (±) bupivacaine. When intrathecally administered, 0.5% bupivacaine induces effective surgical anesthesia. Conversely, 0.5% levobupivacaine is being seldom used for spinal anesthesia<sup>9</sup>. This study aimed at comparing the spinal blockade produced by 0.5% racemic bupivacaine to that induced by a 0.5% isobaric enantiomeric mixture containing 75% S(-)bupivacaine and 25% R(+)bupivacaine (S75-R25) in major and medium size orthopedic surgeries.

#### **METHODS**

After approval by the Hospital Publications Board and their formal consent, participated in this prospective study 120 patients aged 16 years or above, physical status ASA I or II scheduled for major and medium size orthopedic surgeries. Exclusion criteria were hypovolemia, coagulation disorders, infection and refusal to participate. Patients were randomly allocated in two groups of 60, according to the drug used: Group S75-R25, received a 0.5% enantiomeric mixture of 75% S(-)bupivacaine plus 25% R(+)bupivacaine and Group S50-R50, 0.5% racemic bupivacaine (Table I).

Table I - Solutions Density, pH and Content

	S75-R25		S50-R50	
	20 °C	37 °C	20 °C	37 °C
Density (g/ml)	1.004	1.0065	1.005	1.006
pH	5.66		5.4	
Content(mg/ml)	5.11 * (102.2%)		5.12 (102.4%)	
Batch **	00031068		00031219	

\* 5.11 mg/ml = 75% levogyrous bupivacaine = 3.8325 mg/ml;  
25% dextrogyrous bupivacaine = 1.2775 mg/ml  
\*\* Supplied by Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda

Patients were not premedicated. Lactated Ringer's solution was infused after venoclysis through a 18G catheter for hydration, expansion and maintenance of vein's patency. After sedation with 1.5 to 4.5 mg midazolam and 20 to 30 mg meperidine, spinal anesthesia was induced in the left lateral position with 3 ml (15 mg) of one of the studied solutions by the paramedian approach in the L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> or L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> interspace with a 27G Quincke needle. After CSF confirmation, anesthetic solutions were injected without barbotage, at a rate of 0.2 ml.s<sup>-1</sup>. Patients with hip fracture received ketamine (0.05 mg.kg<sup>-1</sup>) before blockade.

Depth of anesthesia (loss of pinprick sensation) was bilaterally determined at 1-minute intervals in the beginning and at every 5 minutes up to 30 minutes. Lower extremities motor block was determined in the same times, using Bromage's scale. Blockade onset was defined as time elapsed for the first loss of sensitivity in the region corresponding to the puncture metamer. Analgesia duration was the time for total sensitivity recovery and blockade duration was defined as the time elapsed until complete lower limbs muscular activity recovery. In case of blockade failure, the procedure was repeated before surgery and another anesthetic injection was done. In the presence of any perioperative failure (insufficient level or time), the technique was changed to general anesthesia. Headache was evaluated for all patients up to the 5<sup>th</sup> postoperative day, as well as transient neurological symptoms or other neurological complications. Patients were followed-up until the 30<sup>th</sup> postoperative day.

Blood pressure, heart rate and SpO<sub>2</sub> were recorded at every 5 minutes and ECG was continuously monitored at CM5. Hypotension, defined as a systolic blood pressure (SBP) below 30% of baseline pressure, was firstly treated by increasing hydration and, in the case of no response, with vasopressors. Heart rate below 50 bpm was treated with atropine. All patients received a nasal catheter with oxygen (1-2 L.min<sup>-1</sup>) and no patient received vesical catheter.

Results were analyzed by Student's t, Brieger's F, chi-square, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests being considered significant when  $p < 0.05$ .

**RESULTS**

Participated in this study 120 patients, being 64 males and 56 females. There were no differences in mean age, weight and height in both groups (Table II). Three patients had no blockade after 15 minutes (2 in Group S75-R25 and 1 in Group S50R50) and received a new puncture (Table III). There was no need for complementation with general anesthesia.

Table II - Demographics Data (Mean ± SD)

	S75-R25	S50-R50
Age (years)	56.93 ± 20.81	57.16 ± 20.19
(Limits)	(18 - 92)	(16 - 94)
Weight (kg)	69.81 ± 14.81	68.15 ± 13.29
(Limits)	(42 - 102)	(47 - 100)
Height (cm)	165.20 ± 09.42	166.41 ± 10.22
(Limits)	(151 - 182)	(151 - 196)
Gender		
Male	33	31
Female	27	29

Analgesia onset was fast and comparable between groups. There were no significant differences in sensory block onset or duration between groups (Table III).

Table III - Sensory Block Characteristics and Failures

	S75-R25	S50-R50
Onset time (min)	1.78 ± 0.73	1.86 ± 0.77
Sensory block duration (h)	4.36 ± 0.95	4.42 ± 0.87
Spread level at 30 minutes (Mode)	T10	T12
Failures (%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)

The spread of analgesia was the same with both mixtures at 5, 10, 20, 25 and 30 minutes (Figure 1). A wide analgesia spread variation was observed among patients in both groups (Figure 2).

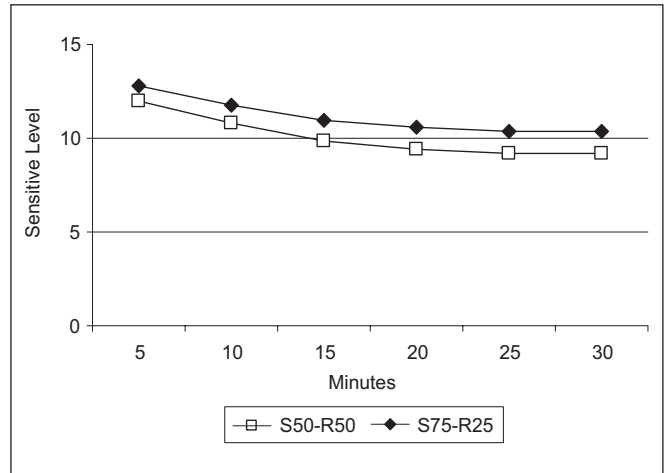


Figure 1 - Median Segmental Level of Analgesia up to 30 minutes

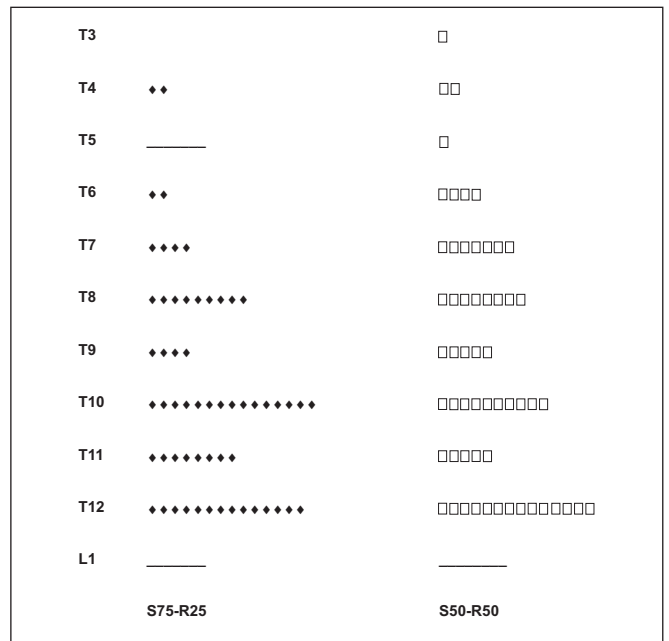


Figure 2 - Cephalad Spread of Analgesia at 30 minutes

Motor block onset was fast and total motor block was present in 96.5% of Group S75-R25 patients and in 95% of Group S50-R50 patients. There were no significant differences in time to reach motor block levels 1 and 2. Time elapsed for total motor block was significantly longer in Group S75-R25 (Table IV). No significant difference in the motor block duration between both substances was observed (Table IV).

Table IV - Motor Block Onset and Duration (Mean  $\pm$  SD)

Motor Block	S75-R25	S50-R50
1	1.48 $\pm$ 0.82	1.41 $\pm$ 0.62
2	3.47 $\pm$ 1.68	3.78 $\pm$ 2.80
3	9.35 $\pm$ 5.45	7.30 $\pm$ 3.88 *
Total	56/58	56/59
Motor block duration (h)	4.43 $\pm$ 1.00	4.58 $\pm$ 0.92

\* p < 0.05 (Mann-Whitney test)

There were no significant differences in hypotension and bradycardia with both drugs. There were no headache or neurological complications in both groups (Table V).

Table V - Complications

	S75-R25	S50-R50
Hypotension arterial (%)	5 (8.3%)	5 (8.3%)
Bradycardia (%)	3 (5%)	2 (3.3%)
Headache	0	0
Neurological symptoms	0	0

Pneumatic tourniquet was used in 36 patients, being 21 in Group S75-R25 and 15 in Group S50-R50; no patient referred pain (Table VI).

Table VI - Patients with or without Tourniquet and Incidence of Pain

	S75-R25	S50-R50
With tourniquet	21	15
Without tourniquet	37	44
Tourniquet pain	0	0

## DISCUSSION

This study has shown that the enantiomeric mixture of 75% S(-)bupivacaine and 25% R(+)bupivacaine, as the racemic bupivacaine, may be used for spinal anesthesia in major and medium size orthopedic surgeries, with low incidence of hypotension and no transient neurological symptoms. Some orthopedic surgeries may need a long time on the orthopedic table. So, both solutions are good indications for these surgeries since both provided long lasting anesthesia.

The separation of racemic bupivacaine permitted the production of levogyrous and dextrogyrous enantiomers. Levobupivacaine may be use as the pure enantiomer<sup>6</sup> or in the ra-

tios of 10% R(+) bupivacaine plus 90% S(-) bupivacaine or 25% R(+) bupivacaine plus 75% S(-) bupivacaine<sup>8,10</sup>, ratio used in this study. The racemic bupivacaine was compared to the levogyrous enantiomer in human ulnar nerves<sup>11</sup> by evaluating their sensory block property. Levobupivacaine has been compared also to the racemic form in epidural anesthesia and confirmed its similar potency and efficacy, with less potential cardiotoxicity<sup>12</sup>. Similarly to racemic bupivacaine, the S75-R25 mixture is mildly hypobaric with a density of 1.004 g/ml at 20 °C determined by picnometry. Similar results were obtained with levobupivacaine, namely 1.0048 g/ml at 23 °C and 1.005 g/ml at 37 °C<sup>9</sup>.

Several studies have shown a wide variation of the blockade level with isobaric bupivacaine, especially when injected in the sitting position. In our study, a wide variation in blockade levels, both with S75-R25 and racemic bupivacaine, was also observed.

A study comparing the levogyrous form to the racemic form in sciatic nerves of rats has shown that levobupivacaine has the same blocking efficacy as the racemic mixture, with the same motor and sensory block intensity and duration, however with a markedly shorter onset<sup>13</sup>. In our clinical trial no differences were observed in sensory block onset, but the motor block was faster with racemic bupivacaine. There were no differences in sensory and motor block duration between groups. There were no differences in failure incidence between groups, which is in line with other studies with bupivacaine<sup>14,15</sup> and levobupivacaine<sup>9</sup>.

After intrathecal injection in the lateral position, 3 ml hyperbaric bupivacaine produce cephalad analgesia spread significantly higher than the isobaric solution<sup>16</sup>. In our study, both isobaric S75-R25 and racemic bupivacaine mixtures presented the same density and had the same behavior in the cephalad spread of analgesia up to 30 minutes after lateral position injection.

Hypotension during spinal anesthesia has been related to sensory block spread, previous hydration and patient's age. A study on the influence of age in spinal anesthesia with 0.5% isobaric bupivacaine has shown a higher hypotension incidence in elderly patients<sup>17</sup>. In our study, both racemic and the S75-R25 mixture caused the same incidence of hypotension (8.3%) in major and medium size orthopedic surgeries without differences in the incidence of bradycardia for both drugs.

There were no differences in sensory block onset between both local anesthetic solutions with results similar to those obtained with levobupivacaine<sup>9</sup> and 0.75% ropivacaine and equivalent to half the time needed for spinal anesthesia with 0.5% ropivacaine<sup>18</sup>. So, there were no differences in sensory block duration between both drugs but it was slightly longer than with 0.5% ropivacaine and shorter than with 0.75% ropivacaine<sup>18</sup>. Sensory block duration with S75-R25 was longer than with pure levobupivacaine<sup>9</sup> and shorter than with 0.75% bupivacaine<sup>19</sup>.

Lower limb motor block is dose-dependent<sup>11</sup> and total motor block is more frequently obtained with pure solutions. Differently from spinal anesthesia with 0.5% and 0.75% ropivacaine<sup>18</sup>, our study has not observed total motor block in 2 patients in Group S75-R25 and in 3 patients in Group S50-R50.

The results of 96% total motor block with S75-R25 bupivacaine are similar to 95% found with pure levobupivacaine<sup>9</sup>. A faster total motor block was observed with the racemic form. Although the absence of difference in the motor block produced by both substances in humans<sup>4</sup> a shorter motor block duration was observed with levobupivacaine<sup>20</sup>. In our study, there have been no differences in motor and sensory block duration. Mean motor block duration with S75-R25 bupivacaine in this study was 265.8 minutes, similar to 266.5 minutes found with the racemic form<sup>9</sup>. Differently from studies performed in rats<sup>20</sup> and humans<sup>9</sup>, motor block recovery time was longer than sensory block recovery time with both forms of bupivacaine without differences between them. Further studies are needed to understand the possible dose-response variability of motor block with levobupivacaine. Our study has not observed differences in spinal anesthesia latency time, duration and quality and this is in line with studies in human ulnar nerves where there were no differences in sensory and motor block between levogyrous and racemic bupivacaine<sup>10</sup>. Cardiac changes were minor in spite of high sensory block levels in some patients. The enantiomeric mixture of bupivacaine (75% levogyrous + 25% dextrogyrous) has a similar behavior as the racemic form and is a new option for spinal anesthesia in major and medium size orthopedic surgeries.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

- 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.
- Eklom L, Widman B - LAC-43 and tetracaine in spinal anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scan, 1966;23:(Suppl):419-421.
- Lee-Son MB, Wang GK, Concus A et al - Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. Anesthesiology, 1992;77:324-335.
- Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N et al - Extradural S(-)bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. Br J Anaesth, 1998;80:289-293.
- Wulf H - Do lefthanders make better local anesthetics? The relevance of stereoisomerism in clinical practice as shown by new local anesthetics. Anaesthetist, 1997;46:622-626.
- Willians K, Lee E - Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. Drugs, 1985;30:333-354.
- Mathias RS - Levopubi. Uma nova opção de anestésico local com menor cardiotoxicidade. Rev Bras Anesthesiol, 1997;47 (Supl22)CBA.
- Simonetti MPB - Manipulação da relação enantiomérica da bupivacaína. Rev Bras Anesthesiol, 1999;49:416-418.
- Burke D, Kennedy S, Bannister J - Spinal anesthesia with 0.5% S(-) bupivacaine for elective lower limb surgery. Reg Anesth Pain Med, 1999;24:519-522.
- Simonetti MPB, Ferreira FMC - Does the D-isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block. Reg Anesth Pain Med, 1999;24(Suppl 3):43.
- Gristowood 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.
- Faccenda KA, Cox C, Gilhooly G et al - Extradural levobupivacaine: a comparison with racemic bupivacaine. Reg Anesth, 1997;22: 2S(Suppl):64.
- Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC - Avaliação da atividade anestésica local da S(-)bupivacaína: estudo experimental *in vivo* no nervo ciático de rato. Rev Bras Anesthesiol, 1997;47:425-434.
- Imbelloni LE, Sobral MGC, Carneiro ANG - Efeito da postura nas características do bloqueio subaracnóideo com a bupivacaína 0,5% isobárica. Rev Bras Anesthesiol, 1994;44:227-230.
- Nightingale PJ, Marastrand T - Subarachnoid anaesthesia with bupivacaine for orthopedic procedures in the elderly. Br J Anaesth, 1981;53:369-371.
- Imbelloni LE, Cerqueira AO, Maia CP - Bupivacaína isobárica ou hiperbárica para anestesia subaracnóidea. Rev Bras Anesthesiol, 1989;39:337-341.
- Imbelloni LE, Sobral MGC - Influência da idade na anestesia subaracnóidea com bupivacaína 0,5% isobárica. Rev Bras Anesthesiol, 1991;41:167-171.
- Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Estudo comparativo entre ropivacaína 0,5% e 0,75% isobáricas na anestesia subaracnóidea para cirurgia ortopédica. Rev Bras Anesthesiol, 2000;50:207-211.
- Imbelloni LE, Sobral MGC, Carneiro ANG - Efeito da postura nas características do bloqueio subaracnóideo com bupivacaína 0,75% pura. Rev Bras Anesthesiol, 1996;46:409-414.
- Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T et al - Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. Reg Anesth Pain Med, 1999;24: 444-452.

## RESUMEN

Imbelloni LE, Beato L - Comparación entre Bupivacaína Racémica (S50-R50) y Mezcla Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25), ambas Isobáricas, a 0,5% en Raquianestesia. Estudio en Cirugías Ortopédicas

**Justificativa y Objetivos** - La bupivacaína comercialmente utilizada se presenta como mezcla racémica RS(±)bupivacaína. Aun cuando el enantiómero levógiro S(-), levobupivacaína, sea menos tóxico para el sistema nervioso central y cardiovascular de que la R(+) bupivacaína, su relativa eficacia aun no fue determinada en la raquianestesia. El objetivo de este estudio fue comparar la mezcla enantiomérica de bupivacaína (con 75% de S(-)bupivacaína y 25% de R(+)bupivacaína) - bupí S75-R25 - con la bupivacaína racémica, en la misma dosis y concentración, para raquianestesia en cirugías ortopédicas de miembros inferiores.

**Método** - Participaron del estudio 120 pacientes con edades entre 16 y 94 años, estado físico ASA I y II, programados para cirugías ortopédicas de miembros inferiores, bajo raquianestesia. Los pacientes fueron aleatoriamente separados en dos grupos de 60 pacientes: Grupo S75-R25, que recibió 3 ml (15 mg) de solución a 0,5% isobárica que contenía mezcla de 75% de S(-) bupivacaína y 25% de R(+)bupivacaína y Grupo S50-R50, que recibió también 3 ml (15 mg) de bupivacaína racémica 0,5% isobárica. Fueron evaluados y comparados los siguientes parámetros: latencia de la analgesia, bloqueo motor, duración de los efectos, dispersión cefálica de la analgesia, alteraciones cardiovasculares y síntomas neurológicos transitorios.

**Resultados** - Ambas soluciones de bupivacaína produjeron efectos comparables cuando administrados en la raquianestesia. No fue observada diferencia en el nivel superior de la analgesia. El bloqueo motor presentó tiempo menor de instalación con la bupivacaína racémica (S50-R50). No fue observado bloqueo motor completo en todos los pacientes. La incidencia de hipotensión arterial fue la misma con ambas soluciones. No ocurrieron síntomas neurológicos transitorios.

**Conclusiones** - La mezcla enantiomérica de 75% de levobupivacaína con 25% de dextrobupivacaína, a 0,5% isobárica, inyectada en el espacio subaracnóideo, produce bloqueo sensitivo y motor similar que la misma dosis de bupivacaína racémica a 0,5% isobárica para cirugías ortopédicas. La posibilidad de un bloqueo diferencial significativo con la mezcla S75-R25 bupivacaína cuando comparada con bupivacaína racémica merece estudios posteriores.