

# Comparação da Concentração Máxima Plasmática da Mistura com Excesso Enantiomérico de 50% (S75/R25) de Bupivacaína a 0,5% com Epinefrina 1:200.000 entre os Acessos Parassacral e Infraglúteo do Bloqueio do Nervo Isquiático\*

## Comparison of the Plasma Levels of 50% Enantiomeric Excess (S75/R25) 0.5% Bupivacaine Combined with 1:200,000 Epinephrine between the Parasacral and Infragluteal Sciatic Nerve Blocks

Pablo Escovedo Helayel, TSA<sup>1</sup>, André Roberto Bussman<sup>2</sup>, Diogo Brüggemann da Conceição<sup>3</sup>,  
Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, TSA<sup>4</sup>

### RESUMO

Helayel PE, Bussman AR, Conceição DB, Oliveira Filho GR — Comparação da Concentração Máxima Plasmática da Mistura com Excesso Enantiomérico de 50% (S75/R25) de Bupivacaína a 0,5% com Epinefrina 1:200.000 entre os Acessos Parassacral e Infraglúteo do Bloqueio do Nervo Isquiático.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Anestésicos locais (AL) são fármacos seguros se administrados em dose e localização corretas. A velocidade de absorção do anestésico local depende de sua massa e vascularização do local de injeção. O objetivo deste estudo foi analisar a concentração sérica da mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75/R25) de bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000, utilizada para bloqueio do nervo isquiático (BNI) nas vias parassacral (PS) e infraglútea (IG).

**MÉTODO:** Vinte e oito pacientes agendados para operações no tornozelo e pé foram, aleatoriamente, distribuídos em dois grupos de maneira prospectiva. No Grupo 1, foi realizado BNI com neuroestimulação por via IG, enquanto no Grupo 2 foi utilizada a via PS. Nos dois grupos foram injetados 30 mL de bupivacaína (S75/R25) a 0,5% com adrenalina 1:200.000. Foram coletadas amostras de 5 mL de sangue arterial com 0, 15, 30, 60 e 90 minutos após injeção do AL. A análise da concentração sérica foi realizada pela cromatografia líquida de alto desempenho. Dados demográficos foram comparados, entre grupos, pelo teste t de Student para amostras independentes e pelo teste Exato de Fisher. Dados referentes às concentrações plasmáticas foram submetidos à Análise de Variância bifatorial para amostras repetidas.

**RESULTADOS:** Os Grupos 1 e 2 não apresentaram diferenças demográficas significativas. A concentração máxima (C<sub>máx.</sub>) do Grupo 1 (308 ± 91 ng.mL<sup>-1</sup>) foi obtida nas amostras 5 (90 minutos), enquanto no Grupo 2 (425 ± 280 ng.mL<sup>-1</sup>) esta ocorreu nas amostras 2 (15 minutos). Nenhum paciente apresentou toxicidade sistêmica.

**CONCLUSÕES:** A C<sub>máx.</sub> da bupivacaína (S75/R25) a 0,5% com adrenalina 1:200.000 no acesso parassacral foi superior, quando comparado com o acesso infraglúteo do BNI.

**Unitermos:** ANESTESIA, Regional; ANESTÉSICOS, local: bupivacaína (S75/R25); TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: bloqueio do nervo isquiático.

### SUMMARY

Helayel PE, Bussman AR, Conceição DB, Oliveira Filho GR — Comparison of the Plasma Levels of 50% Enantiomeric Excess (S75/R25) 0.5% Bupivacaine Combined with 1:200,000 Epinephrine Between the Parasacral and Infragluteal Sciatic Nerve Blocks.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Local anesthetics (LA) are safe drugs when the proper dose and localization are used. The rate of absorption of the local anesthetic depends on its mass and blood flow at the site of the injection. The objective of this study was to analyze the plasma concentration of 50% enantiomeric excess (S75/R25) 0.5% bupivacaine combined with 1:200,000 epinephrine in the parasacral (PS) and infragluteal (IG) sciatic nerve block (SNB).

**METHODS:** Twenty-eight patients scheduled for ankle and foot surgeries were randomly divided into two groups in this prospective study. In Group 1, SNB was performed with IG neurostimulation, while in Group 2 the PS method was used. Both groups received 30 mL of 0.5% bupivacaine (S75/R25) with 1:200,000 epinephrine. Arterial blood samples, 5 mL, were drawn at 0, 15, 30, 60, and 90 minutes after the administration of the LA. High-performance liquid chromatography was used to analyze the serum concentrations. Demographic data of both groups were compared using the Student t test for independent samples and Fisher's Exact test. Bifactorial Analysis of Variance for repeated samples was used for the data concerning the plasma concentrations.

**RESULTS:** Groups 1 and 2 showed no significant demographic differences. The maximal concentration (C<sub>max</sub>) in Group 1 (308 ± 91 ng.mL<sup>-1</sup>) was obtained in samples number 5 (90 minutes), while in Group 2 (425 ± 280 ng.mL<sup>-1</sup>) it was obtained in samples number 2 (15 minutes). Cases of systemic toxicity were not observed.

**CONCLUSIONS:** C<sub>max</sub> of 0.5 % bupivacaine (S75/R25) with 1:200,000 in the parasacral approach was higher when compared with the infragluteal SNB.

**Key Words:** ANESTHESIA, Regional; ANESTHETICS, local: bupivacaine (S75/R25); ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: sciatic nerve block.

\*Recebido do (Received from) Núcleo de Ensino e Pesquisa em Anestesia Regional (NEPAR) do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC) do Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC

1. Anestesiologista; Coordenador e Pesquisador do NEPAR; Instrutor Co-Responsável do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC
2. Médico em Especialização em Anestesiologia
3. Anestesiologista; Pesquisador do NEPAR do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC
4. Anestesiologista; Doutor em Anestesiologia; Pesquisador do NEPAR; Responsável do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC

Apresentado (Submitted) em 7 de novembro de 2007

Aceito (Accepted) para publicação em 21 de abril de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr. Pablo Escovedo Helayel

Av. Governador Irineu Bomhusen, 3.440/204 — Agrônômica

88025-200 Florianópolis, SC

E-mail: pehelayel@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

## INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais são fármacos seguros se administrados em dose adequada e na localização anatômica correta. A injeção de anestésicos locais em qualquer região do corpo não é isenta de riscos, pois estes são absorvidos para a circulação sanguínea e podem atingir níveis tóxicos ao organismo<sup>1</sup>. Entre os efeitos indesejáveis, citam-se a cardiotoxicidade e a neurotoxicidade dos anestésicos locais, que podem causar depressão cardiovascular, disritmias, convulsões e coma<sup>2</sup>. A intensidade dessas manifestações está diretamente relacionada com os níveis plasmáticos atingidos pelos anestésicos locais<sup>3</sup>. A velocidade de absorção de um anestésico local depende, sobretudo, da massa administrada e da vascularização do local de injeção<sup>1,4</sup>. Assim, mantendo-se uma mesma massa de anestésico local, quanto mais vascularizada a região, maior será absorção para a circulação, atingindo níveis séricos maiores<sup>1</sup>.

Nas operações ortopédicas do membro inferior, rotineiramente, são utilizados bloqueios do nervo isquiático que promovem analgesia pós-operatória de longa duração com menor incidência de efeitos colaterais que os opióides administrados no neuroeixo<sup>5</sup>. O bloqueio do nervo isquiático pode ser realizado por várias vias de acesso, entre elas, a infraglútea (IG) e a parassacral (PS). Entretanto, não existe, na literatura médica, evidência alguma a respeito de diferentes velocidades de absorção de anestésicos locais em relação à técnica de realização de bloqueio do nervo isquiático. O objetivo deste estudo foi analisar a concentração sérica da mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75/R25) de bupivacaína a 0,5% com epinefrina 1:200.000 (Novabupi®, Cristália) utilizada para anestesia do nervo isquiático nas vias parassacral e infraglútea.

A hipótese deste estudo foi a de que haveria diferença entre os níveis plasmáticos da solução de anestésico local injetada nos diferentes acessos de bloqueio do nervo isquiático.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Governador Celso Ramos foi obtido consentimento informado por escrito de 28 pacientes, estado físico ASA I e II, de 18 a 65 anos de idade, agendados para operações unilaterais eletivas sobre o tornozelo e o pé. Estes foram distribuídos em dois grupos de maneira prospectiva, segundo números aleatórios gerados eletronicamente. Pacientes com doenças respiratórias, hepáticas ou cardíacas; diabetes melito ou neuropatias periféricas; pacientes sob analgesia para dor crônica; e pacientes com conhecida alergia aos fármacos do estudo ou limitação da motricidade dos membros inferiores foram excluídos do estudo. Todos os pacientes tiveram uma veia periférica do antebraço canulada com cateter intravenoso de calibre 20G e receberam midazolam por via venosa (0,05 mg.kg<sup>-1</sup>) 10 minutos antes da realização do bloqueio do nervo isquiático (BNI). Na artéria radial

do antebraço contralateral foi introduzido um cateter de calibre 20G para coleta seqüencial de amostras sanguíneas. A pele na região de entrada desse dispositivo foi infiltrada previamente à punção com 1 mL de lidocaína 1% com agulha 25G, 38 mm hipodérmica. Todos os pacientes foram monitorados com oxímetro de pulso, eletrocardioscópio e medidor automático de pressão não-invasiva.

No Grupo 1 (IG), foi realizado BNI por via infraglútea parabicipital, enquanto no Grupo 2 (PS) foi utilizada a via parassacral. Em ambos os grupos o anestésico local utilizado foi a mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75/R25) de bupivacaína a 0,5% com epinefrina 1:200.000, perfazendo um volume total de 30 mL. Em ambos os acessos o bloqueio do nervo isquiático foi realizado com o paciente em decúbito ventral com as pernas apoiadas em um coxim, permitindo livre movimentação do pé em resposta a estimulação nervosa.

Para a realização do acesso infraglútea parabicipital do bloqueio do nervo isquiático, o local de inserção da agulha foi marcado a 1 cm distal a prega glútea ao longo da borda medial do músculo bíceps femoral. A pele na região de entrada da agulha foi infiltrada com 2 mL de lidocaína a 1% com agulha 25G, 38 mm hipodérmica. Uma agulha isolada de bisel curto, revestida com teflon de 50 mm, 22G (Stimuplex® A50, B Braun, Melsungen, Alemanha) conectada a um estimulador de nervo (Stimuplex Dig RC®, B Braun, Melsungen, Alemanha) foi inserida em um ângulo de 70° a 80° com a pele tendo orientação anterior e cefálica em relação ao plano parassagital. O estímulo procurado foi flexão plantar dos pododáctilos ou tornozelo (divisão tibial do nervo isquiático) bem como dorsiflexão/eversão dos pododáctilos ou tornozelo (divisão fibular comum do nervo isquiático), para injeção do anestésico foi aceita corrente estimulante entre 0,2 e 0,5 mA com amplitude de pulso de 100 µs. Após a identificação nervosa adequada 30 mL da solução de anestésico local foram injetados.

Para a realização do bloqueio do nervo isquiático, via parassacral, uma linha entre a espinha ilíaca póstero-superior (EIPS) e a tuberosidade isquiática foi desenhada e o ponto de inserção da agulha marcado em 6 cm da EIPS. Após, procedeu-se à infiltração da pele na região de entrada da agulha com 2 mL de lidocaína a 1% com agulha 25G, 38 mm hipodérmica. Uma agulha isolada de bisel curto, revestida com teflon de 100 mm, 21G (Stimuplex® A100, B Braun, Melsungen, Alemanha) ligada ao mesmo estimulador de nervos (Stimuplex Dig RC®, B Braun, Melsungen, Alemanha) foi inserida através da pele e avançada no plano sagital com leve angulação (10°) caudal. A agulha foi direcionada para desviar da margem da incisura isquiática maior até a estimulação do nervo isquiático ser encontrada. A flexão plantar do tornozelo ou pododáctilos (divisão tibial do nervo isquiático) dorsiflexão/eversão dos pododáctilos ou tornozelo (divisão fibular comum do nervo isquiático) foi aceita na presença de corrente estimulante entre 0,2 e 0,5 mA com amplitude de pulso de 100 µs. O volume de anestésico lo-

cal injetado foi de 30 mL. O término da injeção da solução de anestésico local foi considerado como momento zero para coleta seqüencial das amostras sanguíneas em ambos os grupos.

Após o término do bloqueio do nervo isquiático, foi realizado bloqueio do nervo femoral com 15 mL de lidocaína a 1,5% com epinefrina 1:200.000 em posição supina.

Todos os pacientes foram encaminhados para sala cirúrgica 30 minutos após o término da injeção da solução de anestésico local e receberam sedação adicional com midazolam (0,05 mg.kg<sup>-1</sup>) por via venosa. A qualidade da anestesia cirúrgica dos bloqueios do nervo isquiático foi avaliada, sendo estes considerados completos quando não foi necessária suplementação analgésica durante a incisão da pele. Os bloqueios que necessitaram de administração de fentanil (50 µ), por via venosa, foram considerados falhas parciais, e os que necessitaram de anestesia geral foram considerados falhas completas.

Foram coletadas amostras de 5 mL de sangue arterial com 0, 15, 30, 60 e 90 minutos após a injeção do anestésico local. Essas amostras foram transferidas imediatamente para tubos heparinizados, que foram centrifugados, em até 60 minutos, após a coleta das amostras, sendo o plasma congelado a -20° Celsius para posterior análise.

A técnica utilizada para análise da concentração sérica foi a cromatografia líquida de alto desempenho (*high performance liquid chromatography* – HPLC)<sup>6</sup>. As soluções utilizadas como padrão foram de cloridrato de bupivacaína (Sigma-Aldrich, 99% de pureza) e de cloridrato de lidocaína (padrão interno) (Sigma-Aldrich, 99% de pureza). Para compor a curva de calibração foram preparadas diluições separadas em metanol a partir de solução-padrão de 1,0 mg.mL<sup>-1</sup>, nas concentrações de 20,0; 10,0; 4,0; 2,0 e 1,0 µg.mL<sup>-1</sup> de solução, correspondentes às concentrações de 1.000, 500, 200, 100 e 50 ng.mL<sup>-1</sup> de plasma. A diluição da solução de lidocaína

foi preparada em metanol, na concentração 20 µg.mL<sup>-1</sup>. Os dados obtidos em cada leitura cromatográfica foram integrados por meio de programa específico (Masslynx versão 3.5), para elaboração das curvas analíticas e do cálculo das concentrações das amostras.

O tamanho da amostra foi calculado para detectar uma diferença de pelo menos 1 desvio-padrão entre as concentrações máximas (C<sub>máx.</sub>), indicando 14 pacientes por grupo. Os dados demográficos da amostra foram comparados, entre os grupos, pelo teste *t* de Student para amostras independentes (idade, peso, altura, IMC, C<sub>máx.</sub>) e pelo teste Exato de Fisher (gêneros).

Os dados referentes às concentrações plasmáticas foram submetidos à Análise de Variância bifatorial (momentos × grupos) para amostras repetidas, seguida pelo teste *post hoc* de Student-Newman-Keuls. Para esses cálculos, os dados foram submetidos à transformação logarítmica (base 10) para obter distribuição normal. Foram consideradas diferenças estatísticas significativas quando *p* < 0,05.

## RESULTADOS

Os Grupos 1 e 2 não apresentaram diferenças demográficas significativas (Tabela I).

Tabela I – Dados demográficos

	Grupo 1	Grupo 2	p
Idade (anos)	38 ± 14	35 ± 11	0.54
Sexo (M/F)	11/3	13/1	0.59
Peso (kg)	73 ± 11	74 ± 12	0.84
Altura (m)	1.69 ± 0.08	1.7 ± 0.06	0.61
IMC (kg.m <sup>2</sup> )	26 ± 4	25 ± 3	0.84

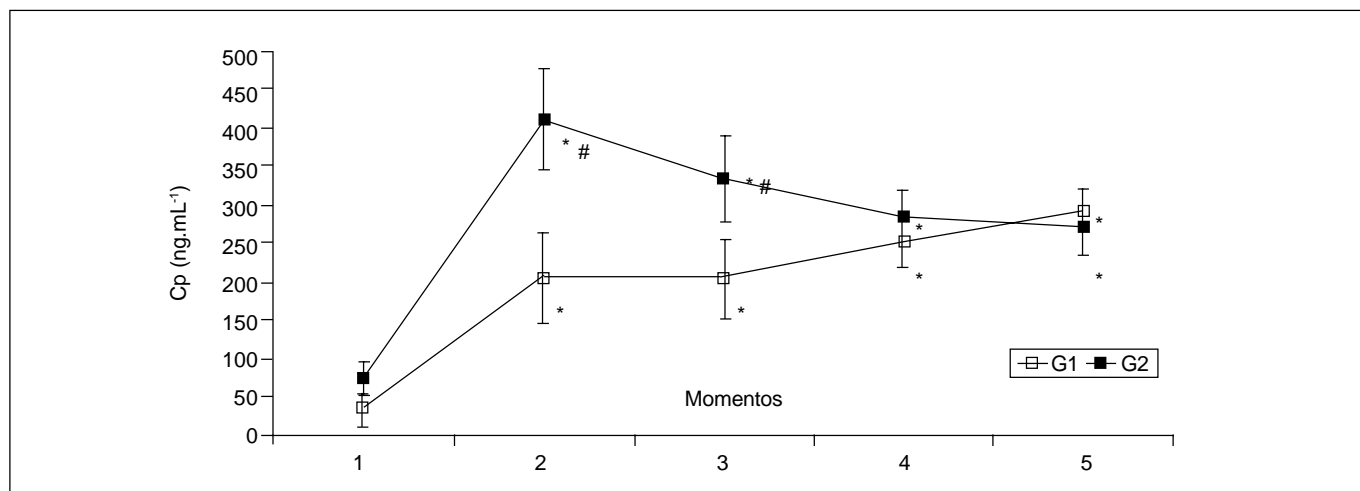


Figura 1 – Comparação da concentração máxima plasmática da mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75/R25) de bupivacaína a 0,5% com epinefrina 1:200.000 entre os acessos parassacral e infraglúteo do bloqueio do nervo isquiático.

Todos os 28 pacientes completaram o estudo e tiveram suas cinco amostras sanguíneas coletadas e analisadas, perfazendo um total de 140 amostras. Ocorreu elevação significativa da concentração plasmática a partir da primeira amostra até o término do período de observação. A faixa de picos de concentração plasmática obtidos nos pacientes do estudo foi 173,13 a 1.037,59 ng.mL<sup>-1</sup>. O pico de concentração plasmática (Cmáx.) do Grupo 1 ocorreu na amostra 5 (90 minutos), enquanto no Grupo 2 ocorreu na amostra 2 (15 minutos), sendo significativamente mais alta que a Cmáx. do Grupo 1 ( $p < 0,01$ ). O Grupo 2 apresentou níveis plasmáticos superiores ao Grupo 1 ( $p < 0,01$ ) nas amostras 2 (15 minutos) e 3 (30 minutos), conforme representado na figura 1. Ambos os grupos apresentaram bloqueios isquiáticos com qualidade anestésica cirúrgica semelhante, não sendo necessário nenhum tipo de suplementação analgésica.

## DISCUSSÃO

Na literatura compulsada não foi localizado estudo semelhante que investigasse a velocidade de absorção de anestésicos locais entre diferentes abordagens de bloqueio do nervo isquiático. O principal resultado foi a maior absorção da solução da mistura enantiomérica (S75/R25) de bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000 administrada na região parassacral durante o bloqueio do nervo isquiático. Diferenças encontradas nas velocidades de absorção de anestésicos locais entre dois locais de bloqueio podem ser explicadas pela vascularização (densidade de capilares) da região e pela velocidade de ligação desses anestésicos aos tecidos circunjacentes<sup>8</sup>. Assim, os resultados deste estudo podem ser justificados, anatomicamente, pelo maior suprimento vascular da região parassacral em comparação com a região infraglútea<sup>9,10</sup>. Rettig e col.<sup>11</sup> também demonstraram diferenças nas velocidades de absorção de anestésicos locais entre os acessos supraclaviculares (interescalênico lateral e posterior) e os acessos infraclaviculares (infraclavicular vertical e axilar) no bloqueio do plexo braquial. Entretanto, Kalaoul e col.<sup>12</sup> não identificaram diferenças significativas entre as velocidades de absorção da solução de anestésico local nas abordagens anterior e posterior do plexo lombar. Nesse caso, por exemplo, alterações do tônus vasomotor local (constricção ou dilatação) ou sistêmico podem ter influenciado a velocidade de absorção desses locais configurando um conceito multifatorial na absorção sistêmica de anestésicos locais<sup>1</sup>.

Na faixa de picos de concentração plasmática obtidos nos pacientes do estudo (173,13 a 1037,59 ng.mL<sup>-1</sup>), não foram observadas reações de toxicidade neurológica ou cardiovascular. A determinação experimental do limiar de toxicidade da mistura enantiomérica (S75/R25) de bupivacaína em humanos ainda não foi descrita. Contudo, essa mistura tem um perfil farmacocinético bastante distinto da mistura racêmica de bupivacaína, sendo considerada potencialmen-

te menos neurotóxica e cardiotoxica<sup>13,14</sup>. Além disso, o uso de sedação e as características da população do estudo também podem ter contribuído para o não-surgimento de manifestações precoces de toxicidade sistêmica.

A concentração plasmática máxima da mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75/R25) de bupivacaína a 0,5% com epinefrina 1:200.000 atingida no acesso parassacral foi superior, quando comparada com o acesso infraglúteo do bloqueio do nervo isquiático. Pacientes com menores reservas orgânicas, como os portadores de cardiopatia, hepatopatia ou pneumopatia, poderiam se beneficiar da abordagem infraglútea, no sentido de obterem-se menores concentrações plasmáticas da mistura enantiomérica (S75/R25) de bupivacaína.

Análises laboratoriais foram patrocinadas pelo Laboratório Cristália.

---

### ***Comparison of the Plasma Levels of 50% Enantiomeric Excess (S75/R25) 0.5% Bupivacaine Combined with 1:200,000 Epinephrine between the Parasacral and Infragluteal Sciatic Nerve Blocks***

Pablo Escovedo Helayel, TSA, M.D.; André Roberto Bussman, M.D.; Diogo Brüggemann da Conceição, M.D.; Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, TSA, M.D.

## INTRODUCTION

Local anesthetics are safe drugs when administered in the proper dose and at the right anatomical location. The injection of local anesthetics in any area of the body is not devoid of risks because they are absorbed into the blood stream and can reach toxic levels<sup>1</sup>. Among the undesirable side effects, one can mention cardiotoxicity and neurotoxicity associated with the local anesthetics, which can cause cardiovascular depression, arrhythmias, seizures, and coma<sup>2</sup>. The intensity of those manifestations is directly related with the plasma levels achieved by those agents<sup>3</sup>. The rate of absorption depends, mainly, of the mass of local anesthetic administered and the blood flow at the site of injection<sup>1,4</sup>. Thus, keeping the mass of the local anesthetic, its absorption into the blood stream will be directly proportional to the blood flow in the area, and it might reach higher serum levels<sup>1</sup>.

In orthopedic surgeries of the lower limb, sciatic nerve blockade that promote long-standing postoperative analgesia with a reduced incidence of side effects when compared to opioids administered in the neuroaxis is routinely used<sup>5</sup>. Sciatic nerve blockade can be achieved through several approaches, and the infragluteal (IG) and parasacral (PS) are among them. However, there is a lack of evidence in the

medical literature regarding the different absorption rates of local anesthetics in relation with the technique used for the sciatic nerve block. The objective of this study was to analyze the serum concentration of 50% enantiomeric excess (S75/R25) 0.5% bupivacaine associated with 1:200,000 epinephrine (Novabupí®, Cristália) during parasacral and infragluteal sciatic nerve block.

The hypothesis of this study was that there should be a difference in plasma levels of local anesthetics injected in different approaches of the sciatic nerve block.

## METHODS

After approval by the Ethics Committee on Research of the Hospital Governador Celso Ramos, 28 patients signed an informed consent. Patients were classified as ASA I and II, with ages varying from 18 to 65 years, and were scheduled for unilateral, elective surgery of the ankle or foot. This is a prospective study with random allocation of patients into two groups through numbers generated electronically. Patients with respiratory, liver, or cardiac disorders; diabetes mellitus or peripheral neuropathies; patients under analgesia for chronic pain; and patients with known allergies to the study drugs or limited lower limb mobility were excluded from the study. Venipuncture was performed in the forearm of every patient with a 20G catheter; they received intravenous midazolam ( $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) 10 minutes before the sciatic nerve block (SNB). A 20G catheter was introduced in the radial artery of the contralateral arm for sequential blood drawings. The skin was infiltrated with 1 mL of 1% lidocaine with a 38-mm, 25G needle before insertion of this catheter. Monitoring consisted of pulse oximetry, continuous electrocardiography, and automatic non-invasive blood pressure.

Group 1 (IG) underwent infragluteal parabolic SNB, while in Group 2 (PS) the parasacral approach was used. In both groups, the local anesthetic used was the 50% enantiomeric excess (S75/R25) 0.5% bupivacaine with 1:200,000 epinephrine, for a total volume of 30 mL. In both approaches, patients were in ventral decubitus with their legs supported by a cushion, allowing free movement of the foot in response to nerve stimulation.

For the sciatic nerve block via the infragluteal parabolic approach, the place of needle insertion was located 1 cm distal from the gluteal fold, along the medial border of the femoris biceps muscle. The skin in the area of needle placement was infiltrated with 2 mL of 1% lidocaine with a 25G, 38-mm needle. An isolated, 55-mm, 22G short-beveled Teflon® needle (Stimuplex® A50, B Braun, Melsungen Germany) connected to a neurostimulator (Stimuplex Dig RC®; B Braun, Melsungen, Germany) was inserted in the anterior-cephalad orientation in the parasagittal plane at a 70° to 80° angle with the skin. The expected response was the flexion of the toes or ankle (tibial branch of the sciatic nerve), as well as dorsal-flexion / eversion of toes or ankle (common fibular branch of the sciatic nerve). For the injection of the anes-

thetic, a stimulus of 0.2 to 0.5 mA with pulse amplitude of 100  $\mu\text{sec}$  was accepted. After adequate nerve identification, 30 mL of the local anesthetic solution were injected.

For the parasacral sciatic nerve block, a line running from the posterior-superior iliac spine (PSIS) to the ischial tuberosity was drawn and the area of needle insertion was determined to be 6 cm from the PSIS. The skin of the area was, then, infiltrated with 2 mL of 1% lidocaine with a 25G, 38-mm needle. An isolated, Teflon®, short-beveled 21G, 100-mm needle (Stimuplex® A100, B Braun, Melsungen, Germany) was introduced through the skin and advanced in the sagittal plane with a slight caudal angulation (10°). The needle was directed to avoid the margin of the greater sciatic notch until stimulation of the sciatic nerve was identified. Plantar flexion of the ankle or toes (tibial branch of the sciatic nerve), and the dorsal flexion / eversion of toes or ankle (common fibular branch of the sciatic nerve) were accepted in the presence of a stimulus between 0.2 and 0.5 mA and pulse amplitude of 100  $\mu\text{sec}$ . Thirty milliliters of the local anesthetic solution were administered. The end of the administration of the local anesthetic was considered moment zero for sequential blood drawings in both groups.

After the end of the sciatic nerve blockade a femoral nerve block with 15 mL of 1.5% lidocaine with 1:200,000 epinephrine was performed with the patient in the supine position.

All patients were transferred to the operating room 30 minutes after the end of the injection of the local anesthetic solution and were sedated with intravenous midazolam ( $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). The quality of the surgical anesthesia of the sciatic nerve blocks was evaluated and it was considered complete when the patient did not need supplementary analgesia during incision of the skin. Patients who also needed the intravenous administration of fentanyl (50  $\mu\text{g}$ ) were considered partial failures, while those who needed general anesthesia were considered complete failures.

Arterial blood samples, 5 mL, were drawn at 0, 15, 30, 60, and 90 minutes after the administration of the local anesthetic. Blood samples were transferred immediately into tubes containing heparin, centrifuged up to 60 minutes after being drawn, and the plasma was frozen at -20° Celsius to be analyzed later.

High-performance liquid chromatography (HPLC)<sup>6</sup> was used to analyze the concentrated serum samples. Standard solutions used included bupivacaine chloride (Sigma-Aldrich, 99% pure) and lidocaine chloride (internal standard) (Sigma-Aldrich, 99% pure). To determine the calibration curve, separate dilutions of methanol were prepared from the standard solution of  $1.0 \text{ mg.mL}^{-1}$ , at concentrations of 20.0, 10.0, 4.0, 2.0, and  $1.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , corresponding to the concentrations of 1,000, 500, 200, 100, and 50  $\text{ng.mL}^{-1}$  of plasma. Lidocaine was diluted in methanol at a concentration of  $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ .

The data obtained at each chromatographic reading were integrated using a specific software (Masslynx, version 3.5) to elaborate analytical curves and calculate the concentrations of the samples.

Sample size was calculated to detect a difference of at least 1 standard-deviation among maximal concentrations (Cmax), indicating the need of 14 patients per group. The demographic data of the study groups were compared by the Student *t* test for independent samples (age, weight, height, BMI, and Cmax) and by the Fisher's Exact test (gender).

Bifactorial Analysis of Variance (moments x groups) for repeated samples was used to evaluate the data regarding the plasma concentrations, followed by the Student-Newman-Keuls *post-hoc* tests. For those calculations, the data were submitted to logarithmic transformation (0 base) in order to obtain a normal distribution. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Groups 1 and 2 did not show any significant demographic differences (Table I).

All 28 patients completed the study and the 5 blood samples drawn and analyzed resulted on a total of 140 samples. A significant elevation in plasma concentrations from the first sample until the end of the observation period was seen. The range of plasma concentration peaks in the study patients was 173.13 to 1037.59 ng.mL<sup>-1</sup>. The peak plasma concentration (Cmax) in Group 1 occurred in sample number 5 (90 minutes), while in Group 2 it occurred in the second sample (15 minutes) and, therefore, Cmax was significantly higher than in Group 1 ( $p < 0.01$ ). Plasma levels in Group 2 were higher than in Group 1 ( $p < 0.01$ ) in samples number 2 (15 minutes) and 3 (30 minutes), as can be seen in Figure 1. Both groups demonstrated sciatic nerve blockade of good surgical quality and similar between them, without the need of supplementary analgesia.

Table I – Demographic Data

	Group 1	Group 2	p
Age (years)	38 ± 14	35 ± 11	0.54
Gender (M/F)	11/3	13/1	0.59
Weight (kg)	73 ± 11	74 ± 12	0.84
Height (m)	1.69 ± 0.08	1.7 ± 0.06	0.61
BMI (kg.m <sup>2</sup> )	26 ± 4	25 ± 3	0.84

## DISCUSSION

A search of the literature failed to find a similar study that investigated the rate of absorption of local anesthetics in different approaches of the sciatic nerve block. The main result of the present study was the greater absorption of the solution of 50% enantiomeric excess (S75/R25) 0.5% bupivacaine with 1:200,000 of epinephrine when administered in the parasacral region for the sciatic nerve block. Differences in the rate of absorption of the local anesthetic between two blockade areas can be explained by the blood flow (capillary density) and the rate of binding of the anesthetic to the surrounding tissues<sup>8</sup>. Thus, the results of the present study can be justified, anatomically, by the greater vascularization in the parasacral area when compared with the infragluteal region<sup>9,10</sup>. Rettig et al.<sup>11</sup> also demonstrated differences in the rate of absorption of local anesthetics between the supraclavicular (lateral and posterior interscalene) and infraclavicular (ventral and axillary infraclavicular) approaches used in the brachial plexus block. However, Kalaoul et al.<sup>12</sup> did not demonstrate significant differences among the rates of absorption of the local anesthetic in the anterior and pos-

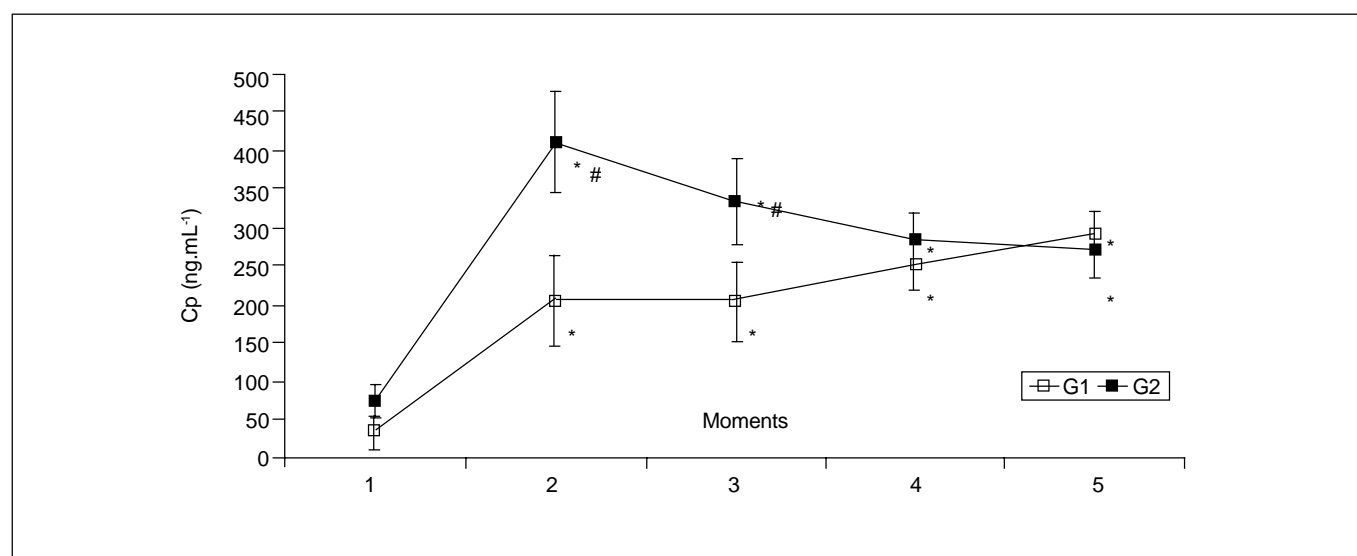


Figure 1 – Comparison of the maximal plasma concentration of 50% enantiomeric excess (S75/R25) 0.5% bupivacaine with 1:200,000 epinephrine between the parasacral and infragluteal sciatic nerve block.

terior approach to the lumbar plexus. In this case, for example, local (vasoconstriction or vasodilation) or systemic changes in vasomotor tonus could have influenced absorption in those areas, indicating a multifactorial influence in the systemic absorption of local anesthetics<sup>1</sup>.

In the range of peak plasma concentrations in the study patients (173.13 to 1037.59 ng.mL<sup>-1</sup>), neurological or cardiovascular toxicity was not observed. The toxicity threshold of the enantiomeric mixture (S75/R25) of bupivacaine in humans has not been experimentally determined. However, this mixture has an extremely distinct pharmacokinetic profile when compared with the racemic mixture of bupivacaine, and is considered to be less neurotoxic and cardiotoxic<sup>13,14</sup>. Besides, the use of sedation and the characteristics of the study population could also have contributed to the absence of systemic toxicity.

The maximal plasma concentration of the 50% enantiomeric excess mixture (S75/R25) 0.5% bupivacaine with 1:200,000 of epinephrine achieved in the parasacral approach was superior to that of the infragluteal sciatic nerve block. Patients with compromised organic function such as those with heart, liver, or lung diseases could benefit from the infragluteal approach, since lower plasma levels of the enantiomeric excess (S75/R25) mixture of bupivacaine are achieved. Laboratorial analysis were done by Laboratório Cristália,

#### REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Rosenberg P, Veering B, Urmev W — Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*, 2004;29:564-575.
02. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L et al. — Major complications of regional anesthesia in France. *Anesthesiology*, 2002;97:1274-1280.
03. Knudsen K, Beckman S, Blomberg J et al. — Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*, 1997;78:507-514.
04. Heavner J — Let's abandon blanket maximum recommended doses of local anesthetics. *Reg Anesth Pain Med*, 2004;29:524.
05. Zaric D, Boysen K, Christiansen C et al. — A comparison of epidural analgesia with combined continuous femoral-sciatic nerve blocks after total knee replacement. *Anesth Analg*, 2006;102:1240-1246.
06. Rifai N, Hsin O, Hope T et al. — Simultaneous measurement of plasma ropivacaine and bupivacaine concentrations by HPLC with uv detection. *Ther Drug Monit*, 2001;23:182-186.
07. Lotfi H, Debord J, Dreyfuss M et al. — Simultaneous determination of lidocaine and bupivacaine in human plasma: Application to pharmacokinetics. *Ther Drug Monit*, 1997;19:160-164.
08. Tucker G — Pharmacokinetics of local anesthetics. *Br J Anaesth*, 1986;58:717-731.
09. Kankaya Y, Ulusoy M, Oruç M et al. — Perforating arteries of the gluteal region: anatomic study. *Ann Plast Surg*, 2006;56:409-412.
10. Rubin J, Whetzel T, Stevenson T et al. — The posterior thigh fasciocutaneous flap: vascular anatomy and clinical application. *Plast Reconstr Surg*, 1995;95:1228-1239.

11. Rettig H, Lerou J, Gielen M et al. — The pharmacokinetics of ropivacaine after four different techniques of brachial plexus blockade. *Anaesthesia*, 2007;62:1008-1014.
12. Kalaoul I, Guay J, Cote C et al. — Ropivacaine plasma concentrations are similar during continuous lumbar plexus blockade using the anterior three-in-one and the posterior psoas compartment techniques. *Can J Anaesth*, 2004;51:52-56.
13. Simonetti M — Mistura enantiomérica da bupivacaína, a obviada estereoisomérica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:305.
14. Sato R, Porsani D, Amaral A et al. — Bupivacaína racêmica a 0,5% e mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5% no bloqueio do plexo braquial para cirurgia ortopédica. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005;55:165-174.

#### RESUMEN

Helayel PE, Bussman AR, Conceição DB, Oliveira Filho GR — Comparación de la Concentración Máxima Plasmática de la Mezcla con Exceso Enantiomérico de 50% (S75/R25) de Bupivacaína a 0,5% con Epinefrina 1:200.000 entre los Accesos Parasacral e Infraglúteo del Bloqueo del Nervio Isquiático.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** Los anestésicos locales (AL) son fármacos seguros si se administran en las dosis y en las ubicaciones correctas. La velocidad de absorción del anestésico local depende de su masa y de la vascularización del local de inyección. El objetivo de este estudio fue el de analizar la concentración sérica de la mezcla con exceso enantiomérico de 50% (S75/R25) de bupivacaína 0,5% con epinefrina 1:200.000, utilizada para bloqueo del nervio isquiático (BNI) en las vías parasacral (PS) e infraglútea (IG).

**MÉTODO:** Veinte pacientes que tenían su consulta marcada para operaciones en el tobillo y en el pie fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de manera prospectiva. En el Grupo 1, se realizó BNI con neuro-estimulación por vía IG, mientras que en el Grupo 2 se usó la vía PS. En los dos grupos se inyectaron 30 mL de bupivacaína (S75/R25) a 0,5% con adrenalina 1:200.000. Fueron recolectadas muestras de 5 mL de sangre arterial con 0, 15, 30, 60 y 90 minutos después de la inyección del AL. El análisis de la concentración sérica fue realizada por la cromatografía líquida de alto desempeño. Datos demográficos fueron comparados entre grupos, por el test t de Student para muestras independientes y por el test Exacto de Fisher. Datos referentes a las concentraciones plasmáticas se sometieron al Análisis de Variancia bifactorial para muestras repetidas.

**RESULTADOS:** Los Grupos 1 y 2 no presentaron diferencias demográficas significativas. La concentración máxima (C<sub>max</sub>) del Grupo 1 (308 ± 91 ng.mL<sup>-1</sup>) fue obtenida en las muestras 5 (90 minutos), mientras que en el Grupo 2 (425 ± 280 ng.mL<sup>-1</sup>) esta se dio en las muestras 2 (15 minutos). Ningún paciente presentó toxicidad sistémica.

**CONCLUSIONES:** La C<sub>max</sub> de la bupivacaína (S75/R25) a 0,5% con adrenalina 1:200.000 en el acceso parasacral fue superior, cuando se le comparó al acceso infraglúteo del BNI.