



ARTIGO CIENTÍFICO

## Estudo Comparativo entre Bupivacaína (S75-R25) e Ropivacaína para Avaliar a Segurança Cardiovascular em Bloqueio do Plexo Braquial

Adilson Hamaji <sup>1</sup>, Marcelo Rosa de Rezende <sup>2</sup>, Rames Mattar Jr. <sup>3</sup>, Joaquim Edson Vieira\* <sup>4</sup>, José Otávio Costa Auler Jr. <sup>5</sup>

1. Doutorado; Médico Anestesiologista; Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), SP, Brasil.
2. Doutorado; Cirurgião Ortopédico; Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP, SP, Brasil.
3. Professor Associado; Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Faculdade de Medicina da USP, SP, Brasil.
4. Professor Associado; Disciplina de Anestesiologia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da USP; Anestesiologista; Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, SP, Brasil.
5. Professor Titular; Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da USP, SP, Brasil.  
Recebido do Departamento de Cirurgia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em 6 de fevereiro de 2012. Aprovado para publicação em 14 de junho 2012.

### Unitermos:

ANESTÉSICOS, Local, bupivacaína (S75-R25), ropivacaína; FARMACOLOGIA, Estereoisomerismo; eletrocardiografia ambulatorial; TÉCNICA ANESTÉSICA, Regional, plexo braquial.

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** Bupivacaína é o fármaco de escolha para anestesia regional por causa da eficácia, longa duração e do bloqueio motor menos intenso. Bupivacaína (S75-R25) é uma mistura de isômeros ópticos que contém 75% de levobupivacaína (S-) e 25% de dextrobupivacaína (R+) e foi criada por uma companhia farmacêutica brasileira. Este estudo comparou a eficácia e segurança de bupivacaína S75-R25 com vasoconstritor e ropivacaína para o sistema cardiovascular em bloqueio do plexo braquial.

**Métodos:** Pacientes foram randomizados para receber bloqueio do plexo braquial com bupivacaína S75-R25 (Grupo B) com epinefrina 1:200.000 ou ropivacaína (Grupo R), ambos os fármacos a 0,50%, em 30 mL ECG contínuo (Holter) foi registrado durante todo o procedimento, bem como a escala de força de Lovett, além de monitoramento (frequência cardíaca, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva). A incidência de eventos adversos foi comparada com os testes do qui-quadrado ou exato de Fisher.

**Resultados:** Quarenta e quatro pacientes foram estudados. Não houve diferença significativa em relação à idade, peso, altura, gênero e tempo cirúrgico. Não houve diferença entre arritmias supraventriculares antes ou depois do bloqueio do plexo braquial, independentemente do anestésico local escolhido. A perda de sensibilidade foi mais rápida no Grupo B ( $23,1 \pm 11,7$  min)

\*Correspondência para: Joaquim Edson Vieira, Disciplina de Anestesiologia, Departamento de Cirurgia, Av. Dr. Arnaldo 455, sala 2342, Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-903.

E-mail: joaquimev@usp.br

ISSN/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

doi: 10.1016/j.bjan.2012.06.001

em comparação com o Grupo R ( $26,8 \pm 11,5$  min), embora não significativa ( $p = 0,205$ , teste *t* de Student). Houve uma redução da frequência cardíaca, observada durante a monitoração contínua de 24 horas (Holter).

Conclusão: Este estudo demonstrou eficácia semelhante entre bupivacaína S75-R25 e ropivacaína para bloqueio do plexo braquial, com incidências semelhantes de arritmias supraventriculares.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Introdução

Bupivacaína tem um carbono assimétrico ou quiral que lhe confere a propriedade de isômeros ópticos, sob a forma dextrógira R(+) ou levógira S(-). Os anestésicos locais formulados com bupivacaína contêm uma mistura racêmica com 50% de cada um dos isômeros. Por causa do uso generalizado, há relatos de grave toxicidade cardíaca e neurológica, causadas principalmente por injeções intravasculares acidentais<sup>1</sup>.

Pesquisas farmacológicas apresentaram dois compostos levógiros comparáveis, o isômero levobupivacaína, uma bupivacaína purificada (S-) e ropivacaína. Estudos clínicos mostraram eficácia semelhante para bloqueio sensorial do nervo ciático<sup>2,3</sup>, raquianestesia<sup>4-6</sup> e anestesia peridural<sup>7,8</sup>, tanto em intensidade quanto em duração, comparada a levobupivacaína com bupivacaína racêmica. No entanto, o bloqueio motor pareceu inferior<sup>8</sup>. Ropivacaína, por outro lado, parece ter uma potência anestésica ligeiramente inferior à levobupivacaína ou bupivacaína racêmica, o que inclui bloqueio motor menos intenso<sup>8</sup>. Ropivacaína foi equivalente à levobupivacaína em bloqueio interescalênico do plexo braquial<sup>9</sup> e do nervo ciático<sup>3,10</sup>. Sua toxicidade cardíaca e neurológica é aparentemente mais baixa do que a dos outros dois anestésicos<sup>11,12</sup>. As doses intravenosas letais de levobupivacaína e ropivacaína em suínos foram equivalentes e cerca de duas vezes maiores do que a de bupivacaína<sup>13</sup>. A toxicidade cardíaca induzida pela injeção intracoronariana em ovinos foi semelhante para os três fármacos<sup>14</sup>. Esses três fármacos produziram um alargamento do complexo QRS em corações isolados de coelhos e a bupivacaína racêmica foi duas a três vezes mais tóxica<sup>15</sup>. Além disso, ropivacaína requer uma dose maior para induzir assistolia em ratos<sup>16</sup>.

Levobupivacaína e ropivacaína são menos neurotóxicas do que bupivacaína racêmica na indução de convulsões em ratos<sup>16,17</sup>. Em ovinos, o limiar de convulsão é sempre menor entre animais prenhes. Ropivacaína é mais segura do que levobupivacaína, que, por sua vez, é mais segura do que bupivacaína<sup>18</sup>.

Embora estudos *in vitro* tenham demonstrado que os dois isômeros de bupivacaína são equipotentes para promover bloqueio motor<sup>19</sup>, a forma dextrógira é mais potente do que a levógira para inibir os canais de sódio<sup>20</sup>, o que justifica um bloqueio motor reduzido quando se usa a mistura com uma concentração mais elevada do isômero (S-). A farmacologia brasileira introduziu uma mistura enantiomérica de isômeros ópticos, que contém 75% de levobupivacaína (S-) e 25% de dextrobupivacaína (R+), a bupivacaína (S75-R25). Ao estudar a eficácia de levobupivacaína e bupivacaína (S75-R25) em anestesia peridural, encontrou-se uma redução na incidência de eventos adversos cardíacos e neurológicos e adequação dos bloqueios sensorial e motor<sup>21,22</sup>.

Este estudo comparou a segurança e eficácia dos anestésicos bupivacaína S75-R25 com vasoconstritor e ropivacaína em bloqueio do plexo braquial (BPB) para cirurgia de membro superior, levando em consideração que a técnica poderia exigir doses elevadas de anestésico local.

## Métodos

Depois de obter a aprovação do Comitê de Ética, pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 40 anos, indicados para procedimentos eletivos no antebraço, pulso ou na mão foram convidados a participar. Constituímos uma amostra de conveniência com alocação dos grupos determinada por uma tabela computadorizada para receber bupivacaína S75-R25 (Grupo B) ou ropivacaína (Grupo R).

De acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), todos os pacientes foram considerados ASA I ou II. Os critérios de exclusão foram indivíduos com hipersensibilidade a anestésicos locais, intolerância ou alergia a qualquer dos medicamentos usados no protocolo, bem como aqueles com múltiplos traumas ou lesões agudas, como lesão da medula espinhal, neuropatia periférica ou outros distúrbios neurológicos. Além dessas condições, pacientes com história de infarto do miocárdio em menos de seis meses anteriores ao estudo; demência e outros distúrbios cognitivos; abuso de álcool e uso de drogas antirretrovirais e que, mesmo quando assinaram o consentimento, apresentaram alterações significativas no monitoramento inicial por Holter ou em resultados de exames complementares (hemoglobina  $< 10$  g.dL<sup>-1</sup>, leucocitose superior a 14.000, INR  $> 1,3$ , fibrilação atrial persistente ou presença de extrassístoles ventriculares).

Usamos o sistema de monitoramento ECG GE modelo MARS 5000 Holter. A Escala Analógica Visual (VAS) foi usada para avaliar a dor no período pós-operatório<sup>23,24</sup>. A escala de força de Lovett foi usada para avaliar a força muscular, com base em avaliação subjetiva de 6 graus (6: Normal; 5: Bom, o músculo vence a gravidade, mas a força é reduzida; 4: Razoável, o músculo é capaz de vencer a gravidade e fazer parcialmente os movimentos normais; 3: Fraco, execução de pequenos movimentos, mas não vence a gravidade; 2: Traço: há contração muscular, mas nenhum movimento; 1: Paralisia, nenhuma contração ou movimento é observado).

Após o consentimento e uma semana antes da intervenção, os pacientes fizeram exames laboratoriais, ECG em repouso foi registrado e os pacientes foram monitorados por Holter (pré-operatório) para identificar as condições basais. O monitoramento perioperatório com Holter (pós-operatório) foi instalado na sala de cirurgia. Os seguintes dispositivos de monitoramento foram usados: oxímetro de pulso, monitor de pressão arterial não invasiva e eletrocardiógrafo. Usamos cânula nasal para administração de oxigênio

(2 L.min<sup>-1</sup>). Os pacientes receberam 0,05 a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam (máximo de 15 mg) por via intramuscular antes dos procedimentos.

A artéria axilar foi identificada por palpação e, em seguida, uma agulha eletricamente isolada foi inserida no lado medial do braço em um ângulo de 45° em relação à pele. Pulsos de estimulação elétrica com duração de 0,1-0,2 ms e frequência de 1-2 Hz foram usados para promover resposta motora e orientar a progressão e direção da agulha. Após a identificação do local adequado para injeção dos anestésicos locais no território dos nervos radial, mediano e musculocutâneo, um teste com 3 mL de cloreto de sódio e 15 mcg de adrenalina foi feito para evitar a injeção intravascular.

Os pacientes receberam uma infiltração de 30 mL de anestésico - solução de bupivacaína S75-R25 a 0,50% (Grupo B) ou ropivacaína a 0,50% (Grupo R), de acordo com o protocolo de seleção das ampolas não identificadas. Estas foram preparadas com 20 mL de ropivacaína e 20 mL de bupivacaína S75-R25 com epinefrina 1:200.000, permaneceram fechadas durante todo o estudo e foram abertas somente após a coleta de todas as informações dos prontuários médicos. Em caso de falha parcial, o protocolo permitia o uso de fentanil (1 mcg.kg<sup>-1</sup>) e uma infusão-alvo contínua de propofol de até 3 mcg.mL<sup>-1</sup>, ambos por via intravenosa. Em caso de falha total, o procedimento seria direcionado para anestesia geral.

Os seguintes parâmetros foram avaliados a cada cinco minutos: condutância da pele (*skin patch-clamping*), bloqueio motor (Lovett), frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de hemoglobina (oxímetro). Trinta minutos após a indução do bloqueio, caso houvesse falha parcial ou total da anestesia, o procedimento a ser adotado ficava a cargo do anestesiológista e os dados coletados não deveriam ser usados na pesquisa. Os pacientes receberam cetoprofeno (100 mg) e dipirona (2.000 mg) logo após o término da cirurgia; tramadol (100 mg) foi prescrito quando necessário. Os pacientes foram avaliados seis e 24 horas após a injeção do anestésico, quando o Holter foi removido e os pacientes questionados sobre eventos adversos e tolerabilidade.

O programa Statistica versão 5.0 (Statsoft Inc, Tulsa, EUA) foi usado para análise estatística, com um nível de significância de 0,05. As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão e mediana e valores mínimos e máximos, comparados por análise de variância para medidas

repetidas. As variáveis qualitativas, como incidência de eventos adversos, foram expressas como números absolutos (n) e relativos (%), comparadas pelos testes qui-quadrado ou exato de Fisher.

## Resultados

Assinaram o termo de consentimento informado 44 pacientes alocados em dois grupos. Não houve diferença em relação à idade, peso, altura, gênero e tempo cirúrgico (Tabela 1). Os procedimentos cirúrgicos (artrodese e artroplastia, neurólise, retirada de fio de Kirschner, tenólise, fixação da fratura e liberação de túnel carpal) foram distribuídos imparcialmente entre os grupos. Os dados de um paciente em cada grupo foram perdidos por causa dos registros inadequados de Holter.

Todos os pacientes apresentaram respostas relacionadas à estimulação elétrica dos nervos: radial, mediano e musculocutâneo. Na comparação com os parâmetros pré-operatórios houve redução da frequência cardíaca durante a cirurgia sob bloqueio do plexo braquial ( $p < 0,0001$ ); essa redução não foi diferente entre os grupos ( $p = 0,997$ ). O número de complexos QRS durante a cirurgia também foi inferior ( $p < 0,0001$ ) ao do pré-operatório, mas não foi diferente entre os grupos ( $p = 0,585$ ). Independentemente do anestésico local usado, o número de arritmias supraventriculares não foi diferente antes ou depois do bloqueio do plexo. As diferenças entre esses resultados mostraram frequência cardíaca mais baixa, redução da frequência cardíaca máxima e do número de complexos QRS. O número de arritmias supraventriculares permaneceu o mesmo (Tabela 2).

A perda de sensibilidade foi mais rápida no Grupo B ( $23,1 \pm 11,7$  min) comparado com o Grupo R ( $26,8 \pm 11,5$  min), embora não tenha sido significativa ( $p = 0,205$ , teste *t* de Student). O bloqueio motor foi significativamente menor (melhor nível de bloqueio) no Grupo B a partir dos 35 minutos. Dois pacientes do Grupo B e quatro do Grupo R apresentaram bloqueio anestésico insuficiente ( $p = 0,66$ , qui-quadrado) e receberam propofol (bupivacaína,  $n = 7$ ; ropivacaína,  $n = 3$ ) e/ou fentanil (bupivacaína,  $n = 4$ ; ropivacaína,  $n = 1$ ). Quatro pacientes do Grupo B e sete do Grupo R necessitaram de tramadol no período pós-operatório ( $p = 0,48$ , qui-quadrado) (Tabela 3).

Tabela 1 - Características dos Pacientes e Tempo Cirúrgico (min) (Média  $\pm$  DP).

	Bupivacaína S75-R25 (n = 22)	Ropivacaína (n = 22)	p
Idade	40,6 $\pm$ 11,4	40,9 $\pm$ 11,3	0,936*
Peso	78,7 $\pm$ 19,2	72,6 $\pm$ 15,5	0,254*
Altura	1,70 $\pm$ 0,10	1,60 $\pm$ 0,10	0,070*
IMC	27,6 $\pm$ 6,7	27,1 $\pm$ 5,6	0,795*
Tempo cirúrgico	74,5 $\pm$ 51,8	94,5 $\pm$ 53,1	0,211*
Gênero (masc./fem.)	9/13	7/15	0,754**

\* Test t de Student; \*\* Qui-quadrado.

**Tabela 2 - Holter (Média ± DP)**

		Bupivacaína S75-R25 (n = 21)	Ropivacaína (n = 21)	p
Frequência cardíaca	Pré-operatório	81,3 ± 10,7	84,9 ± 9,4	0,997
	Pós-operatório	72,4 ± 8,0	68,5 ± 10,9	
		p < 0,0001		Anova
QRS (n)	Pré-operatório	4.660,5 ± 545,6	4.726,3 ± 541,3	0,585
	Pós-operatório	4.277,2 ± 502,8	4037,1 ± 668,3	
		p < 0,0001		Anova
Arritmias SV (n)	Pré-operatório	2,0	0,0	0,659
	Pós-operatório	1,0	1,0	0,163
		p = 0,139	p = 0,916	M-W
Pré-Intra Diff				M-W
Frequência cardíaca		8,9 ± 7,3	19,3 ± 9,1	0,005
FC máxima		14,3 ± 10,8	18,1 ± 7,7	0,045
QRS		383,3 ± 357,9	689,2 ± 590,2	0,045
Arritmias SV (n)		-3,7 ± 8,8	-0,1 ± 4,6	0,339

SV: Supraventriculares; M-W: Mann-Whitney; FC: Frequência cardíaca.

**Tabela 3 - Achados do Bloqueio de Plexo Braquial (Média ± DP) (Mediana [Min-Max])**

	Bupivacaína S75-R25 (n = 21)	Ropivacaína (n = 21)	p
Perda de sensibilidade (min)	23,1 ± 11,7	26,8 ± 11,5	0,205*
Escala de Lovett	2,8 ± 1,1	2,1 ± 0,9	0,032*
	3,0 [1-5]	2,0 [1-4]	0,070*
Bloqueio insuficiente (n)	2	4	0,660**
Propofol, infusão total, variação (mg)	50-250	20-100	
Fentanil, infusão total, variação (mcg)	50-100	50-100	
Tramadol (n)	4	7	0,486**

\* Test t de Student; \*\* Qui-quadrado.

## Discussão

Este estudo mostrou que tanto a bupivacaína S75-R25 com adrenalina quanto a ropivacaína apresentaram eficácia semelhante no bloqueio do plexo braquial, sem alta incidência de arritmias supraventriculares, e reduziram a frequência cardíaca durante o monitoramento de 24 horas com Holter.

Embora as vantagens do bloqueio de extremidade superiores estejam bem definidas, a cardiotoxicidade é, talvez, a complicação mais grave associada ao uso de anestésicos locais de ação prolongada. Um estudo anterior de bloqueio do plexo braquial por via interescaânica com pacientes monitorados com Holter mostrou prolongamento do intervalo PQ com o uso de bupivacaína racêmica, mas não com ropivacaína<sup>25</sup>. Também não houve toxicidade cardiovascular, como alterações do complexo QRS, intervalo PQ e dissociação AV, com o uso de uma combinação de prilocaína e ropivacaína para o bloqueio<sup>26</sup>.

A eficácia anestésica de levobupivacaína em bloqueio do plexo braquial foi relatada como semelhante à da bupivacaína para latência, taxa de fracasso e bloqueio motor<sup>27</sup>. Além disso, os dois anestésicos proporcionaram analgesia pós-operatória prolongada, comparados com a ropivacaína para bloqueios do plexo braquial e do nervo femoral; embora ropivacaína tenha proporcionado bloqueio mais rápido<sup>28</sup>. Contudo, a literatura parece não ter registro de estudos avaliando a toxicidade cardiovascular com o uso de levobupivacaína para bloqueio do plexo braquial.

Este relato mostrou que tanto bupivacaína S75-R25 quanto ropivacaína tiveram um tempo médio comparável para promover anestesia. O bloqueio motor atingiu o nível “traço” da escala de Lovett (evidência de ligeira contração) mais rápido com ropivacaína. Esse achado está de acordo com um relato anterior e sugere que ropivacaína é um anestésico de ação mais rápida<sup>28</sup> e proporciona bloqueio sensorial e motor ligeiramente melhor do que levobupivacaína, mas com duração semelhante<sup>29</sup>.

Quatro pacientes do Grupo R e dois do Grupo B tiveram bloqueio parcial e foram tratados com fentanil IV (100 mcg) e uma infusão-alvo de propofol. Na comparação com as mensurações pré-operatórias, a redução da frequência cardíaca durante a cirurgia foi maior no Grupo R (19,3 ± 9,1) do que no Grupo B (8,9 ± 7,3). É interessante notar também que tanto a pressão sistólica (136,8 ± 17,4 vs 126,7 ± 16,2) quanto a diastólica (76,9 ± 11,8 vs 69,1 ± 8,7) foram mais altas no Grupo R. Esses resultados sugerem que ambas, ropivacaína e bupivacaína S75-R25, são boas opções para BPB, com a vantagem de ter uma baixa cardiotoxicidade. Esses fármacos podem ainda ser adequados para pacientes hipertensos, pois a anestesia regional poderia evitar o efeito hipertensivo do garroteamento, embora a ropivacaína possa trazer algum risco adicional por não neutralizar esse fenômeno<sup>30,31</sup>.

Finalmente, uma limitação desta pesquisa foi não ter acompanhamento da duração da analgesia com o uso de uma escala visual analógica. Contudo, um estudo anterior, com massas iguais de ropivacaína e levobupivacaína, sugeriu

que a segunda pode atingir uma analgesia sensorial mais prolongada (até 15 horas), porém com bloqueio motor mais prolongado também <sup>32</sup>. Não houve consumo de analgésicos não esteroidais durante a permanência na unidade de recuperação pós-anestésica, bem como registro de náusea ou vômito no período pós-operatório, mesmo com demandas semelhantemente baixas de tramadol.

Em conclusão, este estudo sugere que tanto bupivacaína S75-R25 quanto ropivacaína não foram associadas à toxicidade cardíaca durante o bloqueio do plexo braquial dentro de 24 horas de observação, mas parece aconselhável ressaltar que o uso de ropivacaína em pacientes hipertensos deve ser cuidadosamente considerado.

## Referências

- Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51:285-286.
- Casati A, Chelly JE, Cerchierini E, et al. - Clinical properties of levobupivacaine or racemic bupivacaine for sciatic nerve block. *J Clin Anesth*. 2002;14(2):111-114.
- Santorsola R, Casati A, Cerchierini E, Moizo E, Fanelli G - Levobupivacaine for peripheral blocks of the lower limb: a clinical comparison with bupivacaine and ropivacaine. *Minerva Anestesiologica*. 2001;67(9 Suppl 1):33-6.
- Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, et al. - Levo-bupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2002;94(1):194-198.
- Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS - Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg*. 2002;94(1):188-193.
- Casati A, Moizo E, Marchetti C, Vinciguerra F - A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1387-1392.
- Peduto VA, Baroncini S, Montanini S, et al. - A prospective, randomized, double blind comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with epi-dural ropivacaine 0.75% for lower limb procedures. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(12):979-983.
- Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, et al. - Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth*. 2003;15(2):126-131.
- Casati A, Borghi B, Fanelli G, et al. - Interscalene brachial plexus anesthesia and analgesia for open shoulder surgery: a randomized, double-blinded comparison between levobupivacaine and ropivacaine. *Anesth Analg*. 2003;96(1):253-259.
- Casati A, Borghi B, Fanelli G, et al. - A double-blinded, randomized comparison of either 0.5% levobupivacaine or 0.5% ropivacaine for sciatic nerve block. *Anesth Analg*. 2002;94(4):987-990.
- Gristwood RW - Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf*. 2002;25(3):153-163.
- Casati A, Santorsola R, Cerchierini E, Moizo E - Ropivacaine. *Minerva Anestesiologica*. 2001;67(9 Suppl 1):15-19.
- Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S - A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg*. 2000;90(6):1308-1314.
- Chang DH, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL, Mather LE - Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol*. 2001;132(3):649-658.
- Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A - Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology*. 2000;93(3):784-792.
- Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T - Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg*. 2001;93(3):743-748.
- Marganella C, Bruno V, Matriciano F, Reale C, Nicoletti F, Melchiorri D - Comparative effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine on excitotoxic neuronal death in culture and N-methyl-D-aspartate-induced seizures in mice. *Eur J Pharmacol*. 2005;518(2-3):111-115.
- Santos AC, DeArmas PI - Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology*. 2001;95(5):1256-1264.
- Aberg G - Toxicological and local anesthetic effects of optically active isomers of two local anesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1972;31:273-286.
- Lee-Soon S, Wang GK, Concus A, et al. - Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. *Anesthesiology*. 1992;77:324-325.
- Delfino J, Vale NB - Bupivacaína levógira a 0,5% pura versus mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural para cirurgia de varizes. *Rev Bras Anestesiologia*. 2001;51:6:474-482.
- Tanaka PP, Souza RO, Salvalaggio MFO, Tanaka MAA - Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) em anestesia peridural em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de membros inferiores. *Rev Bras Anestesiologia*. 2003;53:3:331-337.
- Littman GS, Walker BR, Schneider, BE - Reassessment of verbal and visual analogue ratings in analgesic studies. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;38:16-23.
- Breivick EK, Björnsson GA, Skovlund E - A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*. 2000;16:22-28.
- Borgeat A, Ekatothramis G, Blumenthal S - Interscalene brachial plexus anesthesia with ropivacaine 5mg/mL and bupivacaine 5mg/mL: effects on electrocardiogram. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):557-563.
- Huschak G, Ruffert H, Wehner M, et al. - Pharmacokinetics and clinical toxicity of prilocaine and ropivacaine following combined drug administration in brachial plexus anesthesia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47(12):733-743.
- Pedro JR, Mathias LA, Gozzani JL, Pedro FS, Rittes JC - Supraclavicular brachial plexus block: a comparative clinical study between bupivacaine and levobupivacaine. *Rev Bras Anestesiologia*. 2009;59(6):665-673.
- D'Ambrosio A, De Negri P, Damato A, Cavalluzzo A, Borghi B - S(-) bupivacaine (levobupivacaine) in peripheral blocks: preliminary results. *Minerva Anestesiologica*. 2001;67(9 Suppl 1):37-43.
- Liisanantti O, Luukkonen J, Rosenberg PH - High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(5):601-606.
- Kam PC, Kavanagh R, Yoong FF - The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications. *Anaesthesia*. 2001;56(6):534-545.
- Gielen MJ, Stienstra R - Tourniquet hypertension and its prevention: a review. *Reg Anesth*. 1991;16(4):191-194.
- Cline E, Franz D, Polley RD, Maye J, Burkard J, Pellegrini J - Analgesia and effectiveness of levobupivacaine compared with ropivacaine in patients undergoing an axillary brachial plexus block. *AANA J*. 2004;72(5):339-345.