

**ROBERTO TSUNEO CERVATO SATO**

**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.**

**CURITIBA  
2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ROBERTO TSUNEO CERVATO SATO**

**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.**

Dissertação de mestrado para obtenção do título  
de mestre - Programa de Pós-graduação em  
Tecnologia em Saúde – Pontifícia Universidade  
Católica do Paraná – PUCPR

**Diretor:** Prof. Dr. Laudelino Cordeiro  
**Orientador:** Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten

**CURITIBA  
2007**

S253 Sato, Roberto Tsuneo Cervato  
2007 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 / Roberto Tsuneo Cervato Sato ; orientador, Luiz Carlos Von Bahten. -- 2007.  
xiii, 82 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2007  
Bibliografia: f. 56-60

1. Anestésicos. 2. Anestésicos locais. 3. Bupivacaína. 4. Cirurgia ortopédica. 5. Plexo braquial. I. Bahten, Luiz Carlos Von. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós - Graduação em Tecnologia em Saúde. III. Título.

CDD 20. ed. – 615.781



Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE  
DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 054

Aos 17 dias do mês de setembro de 2007 realizou-se a sessão pública de defesa da dissertação **“Bupivacaína racêmica a 0,5% e mistura com excesso enantiomérico de 50% (R75-R25) a 0,5% no bloqueio do plexo braquial para cirurgia ortopédica. Estudo comparativo”**, por **Roberto Tsuneo Cervato Sato** como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologia em Saúde, Área de Concentração – Bioengenharia perante uma Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten,  
PUCPR (Orientador)

assinatura

parecer (aprov/ reprov.)

Prof. Dr. João da Silva Dias,  
PUCPR

Prof. Dr. Sérgio Bernardo Tenório,  
UFPR

Conforme as normas regimentais do PPGTS e da PUCPR, o trabalho apresentado foi considerado Aprovado (aprovado/reprovado), segundo avaliação da maioria dos membros desta Banca Examinadora. Este resultado está condicionado ao cumprimento integral das solicitações da Banca Examinadora registradas no Livro de Defesas do Programa.

Prof. Dr. Laudelino Cordeiro Bastos,  
Diretor do PPGTS PUCPR



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Professor Dr. Luiz Carlos Von Bahten pela dedicação, colaboração, estímulo e parceria na realização deste trabalho.

A CAPES e a PUCPR, pelos auxílios concedidos, sem os quais este trabalho não poderia ser realizado.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação do Mestrado em Tecnologia em Saúde pelas orientações concedidas no decorrer do curso.

À minha família, em especial minha esposa Samantha, pelo apoio e por estar sempre ao meu lado nos momentos decisivos de minha vida.

Aos colegas Douglas Flávio Porsani e Antônio Garibaldino Vieira do Amaral por sugestões que vieram contribuir com este trabalho. Aos residentes de anestesiologia Oscar Vilmar Schulz Júnior e Angelo Manoel Grande Carstens que auxiliaram na execução do trabalho e aos demais colegas anestesiológicos do Hospital Universitário Cajuru PUCPR pelo auxílio quanto à cobertura de plantões.

Aos professores que participaram da Comissão examinadora.

Aos meus colegas da PUCPR.

A todos àqueles que de alguma forma colaboraram com a realização deste trabalho.

**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.**

## SUMÁRIO:

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>1.1</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>15</b>
<b>1.2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>17</b>
<b>1.2.1.</b>	<b>Formulações de bupivacaína comercialmente disponíveis no Brasil</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>EMBASAMENTO TEÓRICO</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>ANATOMIA DO PLEXO BRAQUIAL</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>QUIRALIDADE</b>	<b>25</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Descrição relativa</b>	<b>29</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Descrição absoluta</b>	<b>29</b>
<b>2.3</b>	<b>DEFINIÇÕES DOS ENANTIÔMEROS E SUAS SIGLAS</b>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>AGULHAS</b>	<b>32</b>
<b>3.2</b>	<b>O PROCEDIMENTO</b>	<b>33</b>
<b>3.3</b>	<b>ESTIMULADOR DE NERVO PERIFÉRICO</b>	<b>34</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Neurofisiologia e estimulação elétrica do nervo</b>	<b>35</b>
<b>3.4</b>	<b>FIBRAS NERVOSAS SENSITIVAS E MOTORAS</b>	<b>36</b>
<b>3.5</b>	<b>RHEOBASE E CRONÁXIA</b>	<b>37</b>
<b>3.6</b>	<b>A ABORDAGEM DO NERVO COM A AGULHA DE ESTIMULAÇÃO</b>	<b>38</b>
<b>3.7</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>42</b>



<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>54</b>
<b>6. 1.</b>	QUIRALIDADE	
<b>6. 2.</b>	EMPREGO DO ESTIMULADOR DE NERVO PERIFÉRICO	
<b>6. 3.</b>	NO PRESENTE ESTUDO	
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>56</b>
	<b>NORMATIVAS ADOTADAS</b>	<b>61</b>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>62</b>
	A - APRESENTAÇÕES E PUBLICAÇÕES DESTE	<b>62</b>
	TRABALHO	
	B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E	<b>64</b>
	ESCLARECIDO	
	C - QUALIFICAÇÃO DO DECLARANTE	<b>67</b>
	D - DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR	<b>68</b>
	E – PUBLICAÇÕES NA REVISTA BRASILEIRA DE	<b>69</b>
	ANESTESIOLOGIA	
	<b>ANEXO</b>	
	A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	<b>81</b>
	DA PUCPR	

## LISTAS:

### Figuras

<b>1</b>	Anatomia do plexo braquial	<b>20</b>
<b>2</b>	Dissecção do plexo braquial na região axilar	<b>21</b>
<b>3a</b>	Inervação sensitiva do membro superior, projeção cutânea. Vista anterior	<b>23</b>
<b>3b</b>	Inervação sensitiva do membro superior, projeção cutânea. Vista posterior	<b>24</b>
<b>4</b>	Movimentos correspondentes às inervações do membro superior	<b>25</b>
<b>5</b>	Representação esquemática de uma molécula e sua forma em espelho	<b>26</b>
<b>6</b>	Representação esquemática da combinação entre o eutômero e o receptor, e a impossibilidade de combinação completa do distômero	<b>27</b>
<b>7</b>	Modelo Easson–Stedman. O enantiômero da esquerda tem três ligações simultâneas com o receptor	<b>27</b>
<b>8</b>	Modelo de quatro sítios	<b>28</b>
<b>9</b>	Mensuração da atividade óptica utilizando-se um polarímetro	<b>29</b>
<b>10</b>	Regra de seqüência	<b>30</b>
<b>11</b>	Agulhas de estimulação	<b>32</b>
<b>12</b>	Estimulador de nervo periférico empregado	<b>34</b>
<b>13a</b>	Propagação do potencial de ação ao longo da membrana da célula nervosa de condução rápida	<b>35</b>
<b>13b</b>	Propagação do potencial de ação ao longo da membrana da célula nervosa de condução lenta	<b>36</b>
<b>14a</b>	Cronáxia das fibras nervosas motoras (mielinizadas)	<b>37</b>
<b>14b</b>	Cronáxia das fibras nervosas sensitivas (amielinizadas)	<b>37</b>
<b>15</b>	A quantidade que corrente que chega ao nervo aumenta com a aproximação da agulha, atingindo o limiar de repouso, quando se diminui a intensidade do estímulo	<b>38</b>

## **LISTAS:**

### **Tabelas**

<b>I</b>	Inervação e função dos músculos do membro superior	<b>22</b>
<b>II</b>	Dados Demográficos	<b>42</b>
<b>III</b>	Distribuição de cirurgias por local de intervenção	<b>43</b>
<b>IV</b>	Volume empregado e duração da cirurgia.	<b>43</b>
<b>V</b>	Tempo Médio de Bloqueio Sensitivo e Motor Total	<b>46</b>
<b>VI</b>	Eficácia sensitiva e motora total no trigésimo minuto nos dois grupos	<b>50</b>
<b>VII</b>	Potência e toxicidade da bupivacaína	<b>53</b>

## **LISTAS:**

### **Gráficos**

<b>1</b>	Pressão Arterial Sistólica (mmHg), nos Diferentes Momento dos Grupos Estudados	<b>44</b>
<b>2</b>	Pressão Arterial Diastólica (mmHg), nos Diferentes Momentos dos Grupos Estudados.	<b>44</b>
<b>3</b>	Frequência Cardíaca (bpm), nos Diferentes Momentos dos Grupos Estudados.	<b>45</b>
<b>4</b>	Tempo Médio de Latência Motora para cada Nervo em ambos os Grupos.	<b>46</b>
<b>5</b>	Tempo Médio de Latência Sensitiva para cada Nervo em ambos os Grupos	<b>47</b>
<b>6</b>	Evolução do Bloqueio Sensitivo Total de cada Nervo Estudado, no Grupo R	<b>47</b>
<b>7</b>	Evolução do Bloqueio Sensitivo Total de cada Nervo Estudado, no Grupo L	<b>48</b>
<b>8</b>	Evolução do Bloqueio Motor Total de cada Nervo Estudado, no Grupo R	<b>49</b>
<b>9</b>	Evolução do Bloqueio Motor Total de cada Nervo Estudado, no Grupo L	<b>49</b>

## RESUMO

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.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Com a finalidade de encontrar uma droga mais segura que a bupivacaína racêmica, vários estudos foram realizados com seus isômeros. Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da mistura com excesso enantiomérico de 50% (MEE50%) de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% comparada a da bupivacaína racêmica a 0,5% no bloqueio do plexo braquial em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de membros superiores. **MÉTODO:** Participaram deste estudo, aleatório e duplamente encoberto, 40 pacientes, com idades entre 18 e 90 anos, estado físico ASA I e II, submetidos à cirurgia ortopédica de membros superiores, distribuídos em dois grupos: Grupo R, que recebeu a solução de bupivacaína racêmica a 0,5%, e Grupo L, que recebeu a solução da MEE50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5%, ambas com epinefrina 1:200.000 e num volume de  $0,6 \text{ ml.kg}^{-1}$  ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), limitados à 40 ml. Foram investigadas as características motoras e sensoriais de cada nervo envolvido (n. musculocutâneo, n. radial, n. mediano, n. ulnar e n. cutâneo medial do antebraço), bem como a incidência de efeitos colaterais. **RESULTADOS:** Não houve diferença estatística significativa em relação aos aspectos demográficos. Os parâmetros hemodinâmicos foram semelhantes entre os grupos, mas a pressão arterial sistólica foi maior no Grupo R. Não houve diferença significativa em relação ao tempo necessário para atingir a maior intensidade dos bloqueios motor e sensitivo. Com uma exceção, a latência do bloqueio motor do grupo muscular inervado pelo n. ulnar foi maior no Grupo L (10,75 vs 14,25 minutos). **CONCLUSÕES:** Em ambos os grupos foram observados adequados bloqueios motor e sensitivo para a realização da cirurgia, com poucos efeitos colaterais, sugerindo que a mistura MEE50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% com epinefrina é segura e efetiva para o bloqueio do plexo braquial para cirurgia ortopédica de membro superior.

**Palavras-chave:** Anestésicos, local: Bupivacaína, mistura com excesso enantiomérico de 50%; técnicas anestésicas, regional: Bloqueio de plexo braquial.

## ABSTRACT

A comparative study of 0.5% racemic bupivacaine versus 0.5% bupivacaine enantiomeric mixture (S75-R25) in brachial plexus blockade for orthopedic surgery.

**JUSTIFICATION & OBJECTIVES:** In order to find a safer drug than racemic bupivacaine, many studies have been done into its isomers. This study aims to assess the effectiveness of a mixture with an enantiomeric excess of 50% (MEE50%) of bupivacaine (S75-R25) at 0.5% compared to that of racemic bupivacaine at 0.5% in the block of the brachial plexus in patients submitted to orthopedic surgery of the upper limbs. **METHOD:** Forty random and doubly covered patients aged 18-90 with a physical state of ASA I and II took part in this study. They underwent orthopedic surgery of the upper limbs and were divided into two groups: group R, which received the solution of racemic bupivacaine at 0.5%, and Group L, which received the MEE50% solution of bupivacaine (S75-R25) at 0.5%, both with epinephrine 1:200,000 and at a volume of  $0.6 \text{ ml.kg}^{-1}$  ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), limited to 40 ml. The motor and sensory characteristics of each nerve involved (musculocutaneous, , radial, median, ulnar and the antebrachial cutaneous nerve), as well as any side effects. **RESULTS:** There was no significant statistical difference in the demographic aspects. The hemodynamic parameters were similar between the groups, but the systolic arterial pressure was greater in Group R. There was no significant difference in the time needed to reach the greatest intensity of the motor and sensory blocks. With one exception, the latency of the motor block of the muscular group innervated by the ulnar nerve was greater in Group L (10.75 v 14.25 minutes). **CONCLUSIONS:** In both groups adequate motor and sensitive blocks were observed for carrying out the surgery, with few side effects, suggesting that a MEE50% mixture of bupivacaine (S75-R25) at 0.5% with epinephrine is safe and effective for the brachial plexus block for orthopedic surgery on the upper limb.

**Key-words:** Anesthetics, local: Bupivacaine, 50% enantiomeric mixture; anesthetic techniques, regional: Brachial plexus block

## 1 INTRODUÇÃO

A anestesia do plexo braquial sob visão direta foi descrita por Halsted em 1884, no mesmo ano da primeira anestesia regional realizada por Koller com cocaína. Em 1887 Crile utilizando técnica similar descreveu a anestesia do plexo braquial para fins cirúrgicos. Hirschell em 1911 introduziu a técnica percutânea. Em 1912 Kulenkampff descreveu a técnica suprascavicular, que recebeu seu nome. Winnie em 1970 descreveu a técnica interescalênica, que junto com a técnica axilar, foram utilizadas neste estudo.

A técnica, portanto, evoluiu desde a visão direta do plexo para a punção por agulha com referente parestesia, aperfeiçoamento das agulhas, novos locais de punção, tipos de drogas empregadas, a introdução do estimulador de nervo periférico, técnicas de imagem, como o ultra-som e a ressonância nuclear magnética. Tudo com o objetivo de causar menor trauma e/ou efeitos adversos possíveis ao paciente, com diminuição de possíveis complicações e melhor do conforto para o paciente.

Atualmente a localização do plexo braquial pode ser realizada pelo contato direto da agulha com o nervo, quando o paciente refere parestesia, apesar de possíveis complicações resultantes da lesão direta do nervo abordado, ainda é muito utilizada. O emprego do estimulador de nervo periférico onde uma corrente elétrica passa pelo nervo e desencadeia correspondente movimento do grupo muscular inervado pelo nervo estimulado, sem que haja necessidade de tocar o nervo está sendo cada vez mais utilizado. O plexo braquial ainda pode ser localizado pelas referências anatômicas (IMBELLONI, 2005), pela técnica da perda da resistência ao ar (GEIER, 2004), por auxílio do ultra-som (CHAN, 2003; SALA-BLANCH 2004), com emprego de raios X e tomografia computadorizada (SALA-BLANCH, 2004), até mesmo a fluoroscopia com intensificador de imagens e injeção de contraste com o anestésico local (NISHIYAMA, 1999). A ressonância nuclear magnética também tem contribuído no estudo e identificação das estruturas anatômicas do plexo braquial ajustando técnicas já consagradas (KLAASTAD, 2004; KLAASTAD, 2005).

As drogas disponíveis para anestesia do plexo braquial são muitas e além da múltipla gama de tipos de anestésicos locais, cada um possui características próprias, e é ainda possível manipular a sua composição isomérica, o que resulta seleção de características farmacológicas distintas para cada porção isomérica, sendo mantidas as características físico-químicas (SIMONETTI, 1999; ZAPATA-SUDO, 2001; TRACHEZ, 2005; CHEDID, 2006).

O estudo da variação de ação da mistura enantiomérica de bupivacaína, 75% na forma S (levógira) e 25% na forma R (dextrógira) a 0,5% comparada com a bupivacaína racêmica, 50% de cada isômero, a 0,5% na anestesia do plexo braquial, para cirurgia em membros superiores, assim como o emprego de tecnologia por meio do estimulador de nervo periférico, Stimuplex®, na intensidade de 0,4 mA (miliAmpere) com 1 ou 2 Hz de frequência é o foco deste estudo. Isso tudo como técnica aplicada na anestesia do paciente, leva em conta o conhecimento de anatomia, farmacologia, anestesia e a tecnologia do estimulador de nervo periférico.

### **1. 1. Justificativa:**

Durante várias décadas, a bupivacaína tem sido amplamente usada com sucesso na anestesia regional para procedimentos de longa duração, proporcionando excelente bloqueio sensitivo. No entanto, alguns relatos de acidentes inesperados com o uso da bupivacaína (ALBRIGHT, 1979; HEATH, 1982) estimularam a busca por alternativas mais seguras no que diz respeito a complicações cardiovasculares, bem como toxicidade no sistema nervoso central (SNC) (SIMONETTI, 1999).

A bupivacaína racêmica é constituída de uma mistura equimolar entre dois enantiômeros: R(+) e S(-) bupivacaína (VALE, 2000), que contém 50% de cada isômero, R(+) sendo a forma dextrógira e S(-) a levógira, ou seja, a solução da droga desvia a luz polarizada para a direita e esquerda, respectivamente (BURKE, *et al.* 2002). Partindo-se dos isômeros purificados da molécula do anestésico local, pode-se manipular a relação enantiomérica de um composto racêmico. Com este artifício, busca-se contribuir para elevar sua eficácia e diminuir sua toxicidade potencial, com elevação do índice terapêutico (FOSTER, 2000; SIMONETTI, 2000). Sabidamente a forma levógira tem menor toxicidade cardíaca (VANHOUTTE, 1991; MAZOIT, 1993; GRAF, 1997) e do SNC (DENSON, 1990; DENSON, 1992), porém menor potência (DENSON, 1992; MAZOIT, 1993; GRISTWOOD,



1994; COX, 1998; SIMONETTI, 1999; SIMONETTI, 2000; FOSTER, 2000; CHANG, 2000; D'AMBROSIO, 2001; CREWS, 2002; TANAKA, 2003).

A MEE50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5%, assim com as demais formulações, já está devidamente registrada no país e encontra-se em comercialização, a questão é que se objetivaram avaliar sua eficácia, a qualidade do bloqueio sensitivo e motor para cirurgia de membro superior, já que sua maior segurança está amplamente relatada na bibliografia nacional e internacional.

Quanto à segurança da droga pode-se afirmar que não se trata da droga nova, a sim uma distribuição controlada de isômeros, e que foram comparados extremos já testados, o racemato (DELFINO, 1999b; IMBELLONI, 2002) e bupivacaína levógira (DELFINO, 1999a; DELFINO, 1999c; DELFINO, 2000; NAKAMURA, 2000; DELFINO, 2001a; DELFINO, 2001b), o que garantiu que o paciente não foi exposto a risco adicional, pelo contrário, beneficiou-se desta nova combinação isomérica, já que se diminuiu a porção tóxica para o sistema cardiovascular (VANHOUTTE, 1991; MAZOIT, 1993; GRAF, 1997; COX, 1998; SIMONETTI, 1999; CHANG, 2000; SIMONETTI, 2000; FOSTER, 2000; D'AMBROSIO, 2001; CREWS, 2002; TANAKA, 2003) e para o sistema nervoso (VANHOUTTE, 1991; MAZOIT, 1993; GRAF, 1997; COX, 1998; SIMONETTI, 1999; CHANG, 2000; SIMONETTI, 2000; FOSTER, 2000; D'AMBROSIO, 2001; CREWS, 2002; TANAKA, 2003). A MEE50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% tem sido usada em anestesia de crianças de 1 a 5 anos (IMBELLONI, 2002), anestesia oftálmica, com injeção na órbita até difundir-se para os nervos óptico, oculomotor, abducente e troclear (SOARES, 2002), na anestesia para cesárea inclusive com mínimas repercussões fetais (DELFINO, 1999c; NAKAMURA, 2000), anestesia do neuroeixo com contato direto com a medula espinhal (IMBELLONI, 2002) e espaço peridural (TANAKA, 2003), bloqueios de membros inferiores com levobupivacaína (COX, 1998; CHANG, 2000; CREWS, 2002; D'AMBROSIO, 2001) e por fim na anestesia ambulatorial (SOARES, 2002), todos com segurança e efetividade comprovadas.

Do ponto de vista de toxicidade cardiovascular e do sistema nervoso central, a bupivacaína racêmica é mais tóxica e pode representar intercorrência grave (CHANG, 2001), com risco de morte, se a injeção da droga ocorrer INADVERTIDAMENTE dentro de um vaso sanguíneo ou dentro do sistema nervoso central, especificamente intratecal em doses elevadas comparadas com as doses habituais para este local, já que a dose intratecal é muito diminuída em relação à dose epidural ou outro bloqueio segmentar periférico, podendo

ocorrer mesmo com as medidas de precaução preconizadas pela literatura (SATO, 2000; SATO, 2001; SATO, 2003; SATO 2004).

## **1. 2. Objetivo:**

Este estudo tem por objetivo a comparação entre a MEE50% a 0,5% e a bupivacaína racêmica a 0,5%, no bloqueio de plexo braquial, para procedimentos ortopédicos em membros superiores.

O bloqueio do plexo braquial tem sido amplamente utilizado em cirurgias de membro superior com a bupivacaína (S50-R50) racêmica a 0,5%, será então comparada com a MEE50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% quanto à segurança e eficácia. Seguindo o princípio da não maleficência, não constituirá risco adicional a nenhum paciente, haja vista que esta droga é amplamente utilizada. E a solução comparada não tem nenhum composto novo, apenas diferença na relação entre os isômeros (MCLEOD, 2001).

### **1. 2. 1. Formulações de bupivacaína comercialmente disponíveis no Brasil:**

Racêmica:

- Neocaína® (Laboratório Cristália)
- Marcaína® (Laboratório Abbott)
- Entre outras

Levógira:

- Chirocaína® (Laboratório Abbott)

Mistura enantiomérica (S75 : R25):

- Novabupi® (Laboratório Cristália).

Em termos de complicações, possíveis reações de toxicidade cardiovascular e neurológica foram avaliadas, bem como qualquer outra reação não esperada.

Os tempos de latência sensitiva e motora foram avaliados até o trigésimo minuto, fundamentalmente este foi o objetivo do estudo.

Parâmetros hemodinâmicos, como frequência cardíaca e pressão arterial, também foram comparados entre os grupos.

## **2 EMBASAMENTO TEÓRICO**

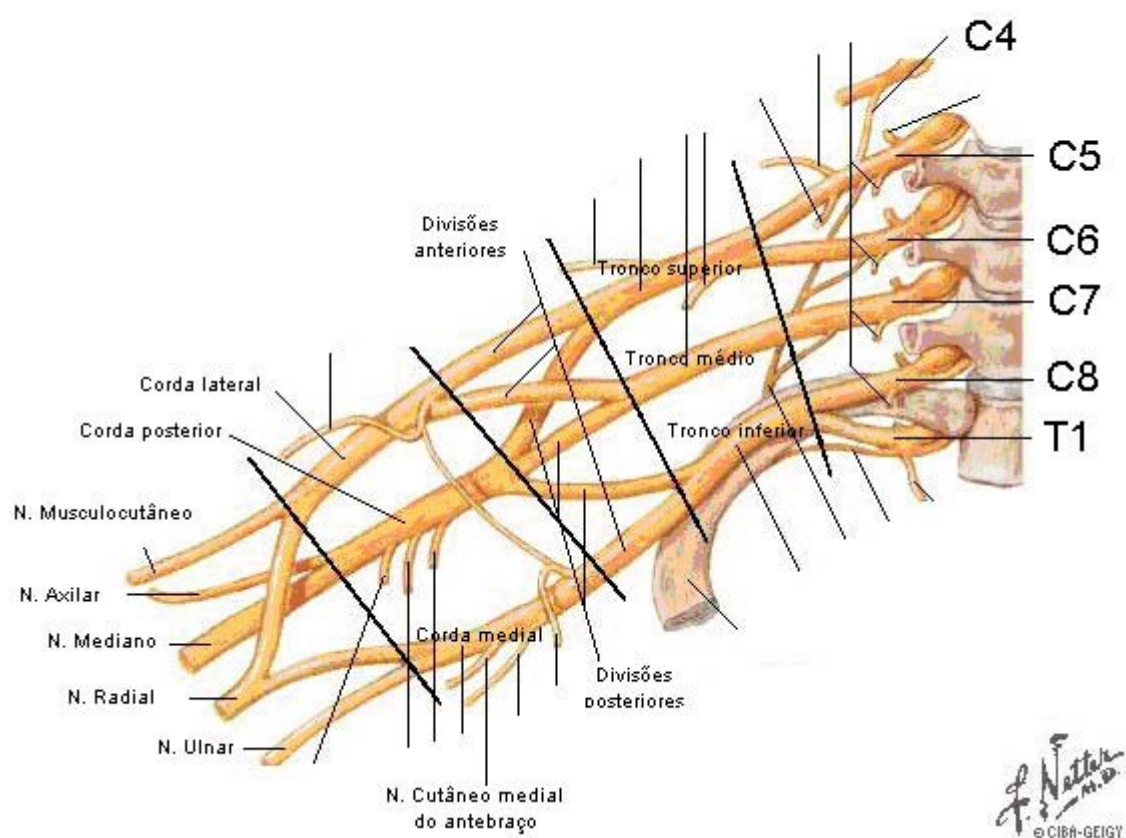
Para compreender a anestesia do plexo braquial e a diferença isomérica é necessário definir alguns aspectos da anatomia do plexo braquial e da quiralidade.

### **2.1. Anatomia do plexo braquial:**

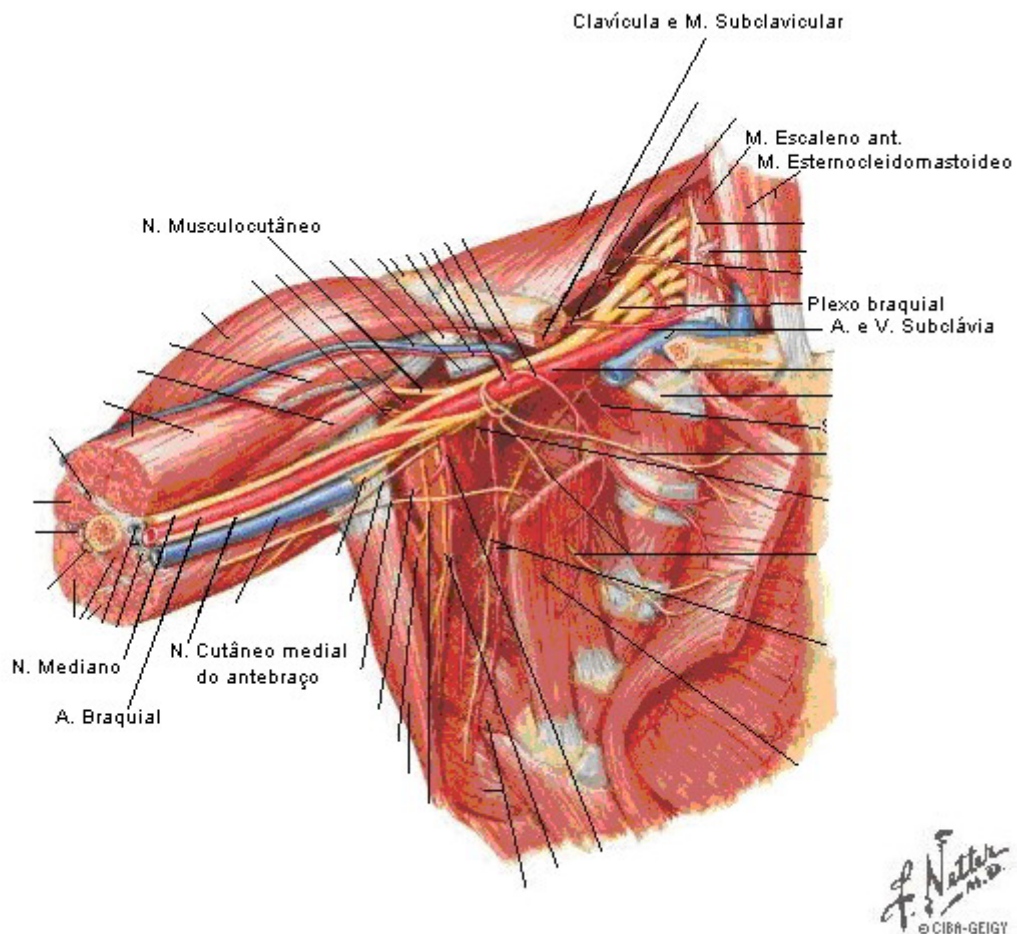
O plexo braquial é formado das raízes ventrais de C5 a T1, com pequena contribuição das raízes de C4 e T2 (figura 1).

Os 5º e 6º nervos cervicais unem-se para formar o tronco superior que continua até se tornar o componente principal da corda lateral. A raiz ventral do 7º nervo cervical se torna o tronco médio e junto com porções do tronco superior e inferior continua até se tornar a corda posterior. Finalmente, as raízes ventrais do 8º nervo cervical e o 1º nervo torácico formam o tronco inferior que junto com porções do tronco médio se torna a corda medial.

O plexo braquial atravessa a fenda escalena perto da superfície entre os músculos escaleno anterior e escaleno médio. As formações ou divisões nas cordas individuais descritas acima acontecem sob a clavícula e continuam-se em direção a região axilar individualizando-se em cada nervo a medida que segue para a região distal (figura 2).



**Figura 1** – Anatomia do plexo braquial (NETTER, 1995), by Ciba-Geigy®, com permissão.



**Figura 2** – Dissecção do plexo braquial na região axilar (NETTER, 1995), by Ciba-Geigy®, com permissão.

A artéria axilar junto com as cordas é envolvida em uma estrutura comum que segue em baixo da clavícula em direção à axila. Esta bainha vascular e nervosa segue da fáscia cervical profunda para a axila. Antes de chegar até a axila o plexo se divide nos seguintes nervos:

- Nervo musculocutâneo, da corda lateral.
- Nervo mediano, da corda lateral e medial.
- Nervo ulnar, da corda medial.
- Nervos radial, axilar e circunflexo umeral, da corda posterior.

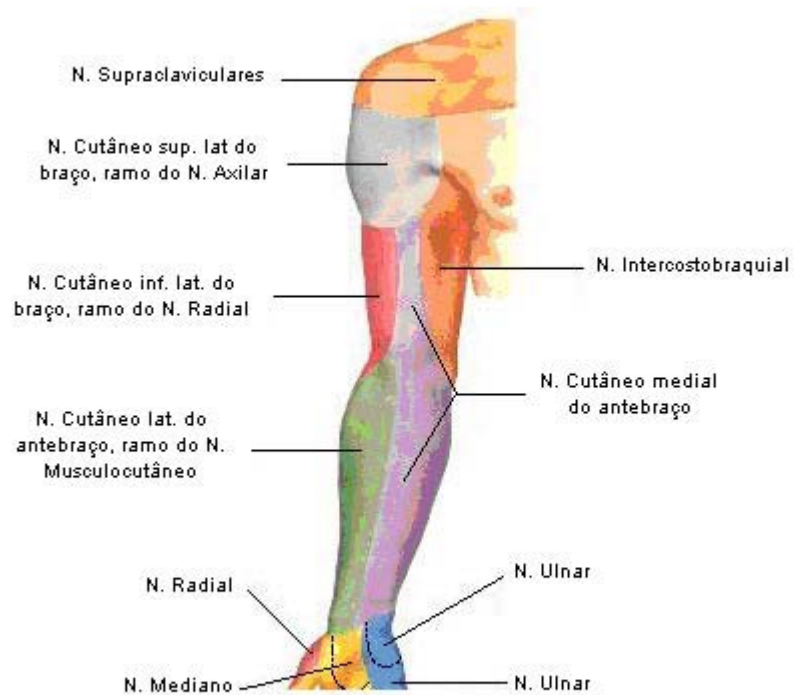
É atribuída à septação múltipla desta bainha comum a variação individual de resposta da anestesia dos nervos por oferecer barreira à difusão do anestésico para todos os compartimentos (THOMPSON, *et al.* 1983; PARTRIDGE, *et al.* 1987; NEAL, *et al.* 2002).

A inervação motora do membro superior com a função de cada músculo é listada na tabela I:

**Tabela I** – Inervação e função dos músculos do membro superior

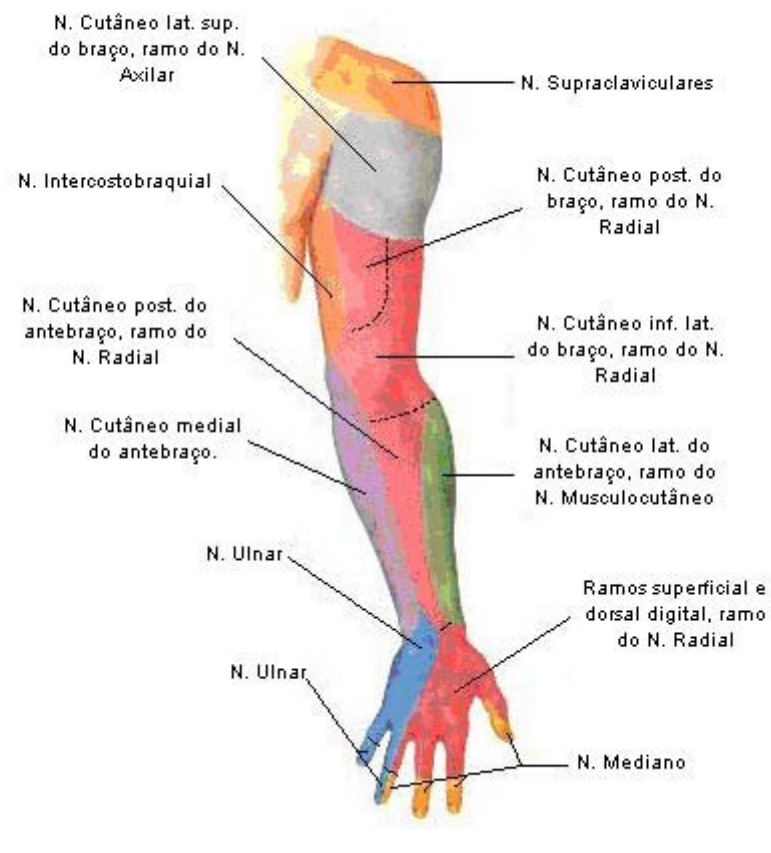
<b>Nervo periférico</b>	<b>Músculo</b>	<b>Função</b>
Axilar	Deltóide	Abdução do braço
Musculocutâneo	Bíceps braquial	Flexão do cotovelo em supinação
	Coracobraquial	
Mediano	Flexor radial do carpo	Flexão e abdução o punho
	Flexor curto dos dedos	Pronação do antebraço e flexão da falange proximal
	Flexor profundo dos dedos (I a III)	Flexão das falanges distais (I a III)
Radial	Tríceps	Extensão o cotovelo
	Extensor radial do carpo	Extensão e abdução do punho
	Extensor dos dedos	Extensão da mão e dos dedos
		Separação os dedos
Ulnar	Flexor ulnar do carpo	Flexão e adução o punho
	Flexor profundo dos dedos (IV a V)	Flexão das falanges distais (IVaV)

A inervação sensitiva do membro superior e sua representação cutânea (figura 3a e b):



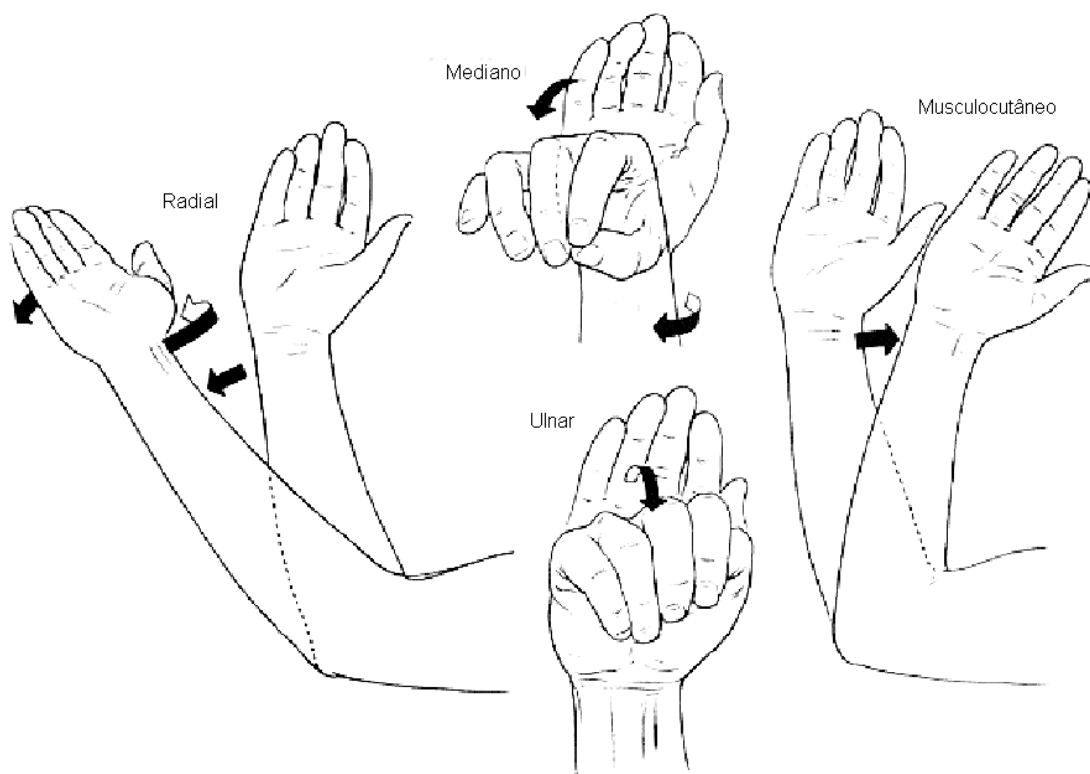
**Figura – 3a:** Inervação sensitiva do membro superior, projeção cutânea. Vista anterior (NETTER, 1995), *by* Ciba-Geigy®, com permissão.





**Figura – 3b:** Inervação sensitiva do membro superior, projeção cutânea. Vista posterior (NETTER, 1995), by Ciba-Geigy®, com permissão.

A inervação motora do membro superior é ilustrada na figura 4:

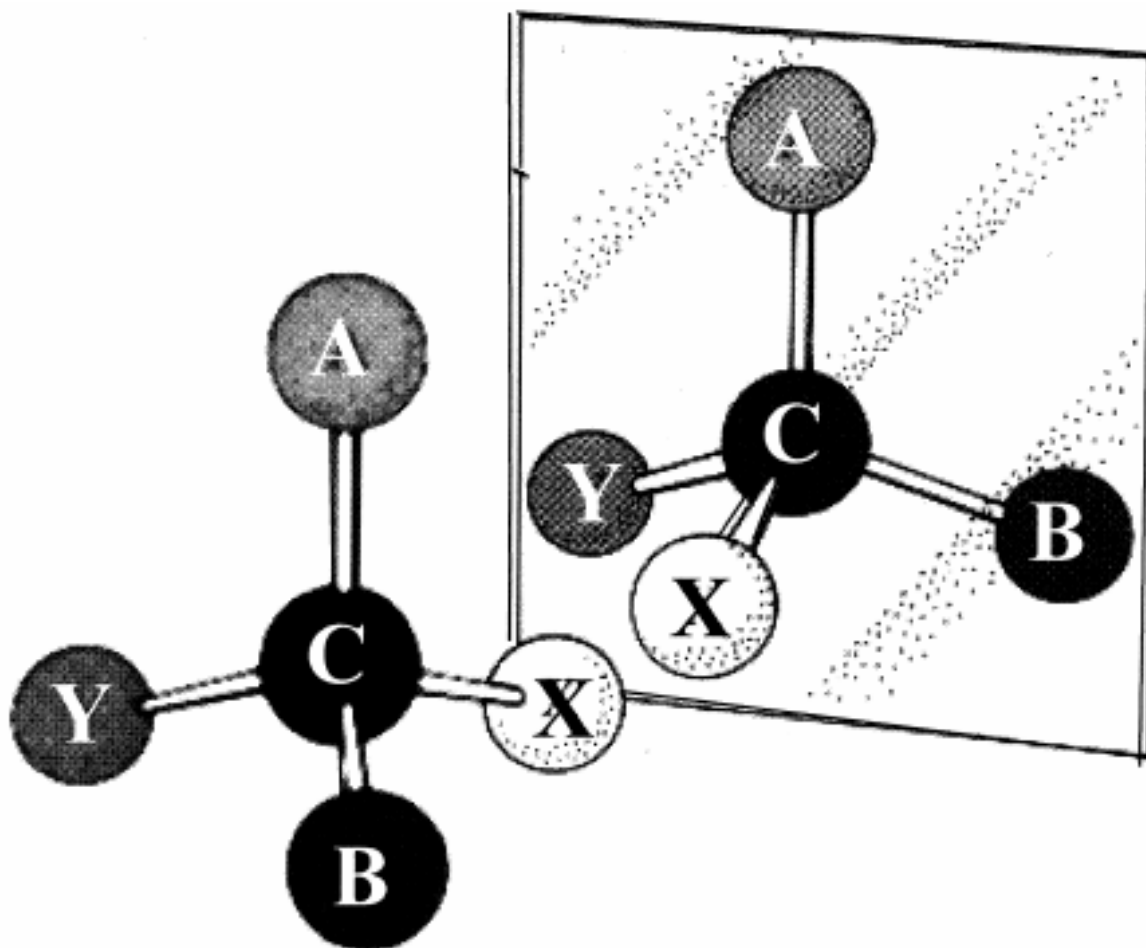


**Figura 4** – Movimentos correspondentes às inervações do membro superior (BROWN, 1997), com permissão.

## 2. 2. Quiralidade:

As porções isoméricas de uma droga são entidades moleculares únicas compostas dos mesmos constituintes moleculares com características estruturais comuns. Estéreo-isômeros são isômeros de átomos, ou grupo de átomos, que se diferenciam pelo arranjo estrutural dos ligantes, eles podem ser geométricos ou ópticos. Isômeros geométricos são estéreo-isômeros sem centros opticamente ativos e resultam de rotação restrita como um resultado da presença, por exemplo, de uma dupla ligação carbono-carbono (*cis*-2-butano, *trans*-2-butano). Isômeros geométricos não são imagens em espelho do outro. Para estes compostos a terminologia *cis* (significando ‘junto’ ou ‘mesmo lado’) e *trans* (significando ‘lado oposto’) são usados para descrever arranjos espaciais. Isômeros ópticos são uma subdivisão dos isômeros que possuem atividade óptica e possuem um centro quiral.

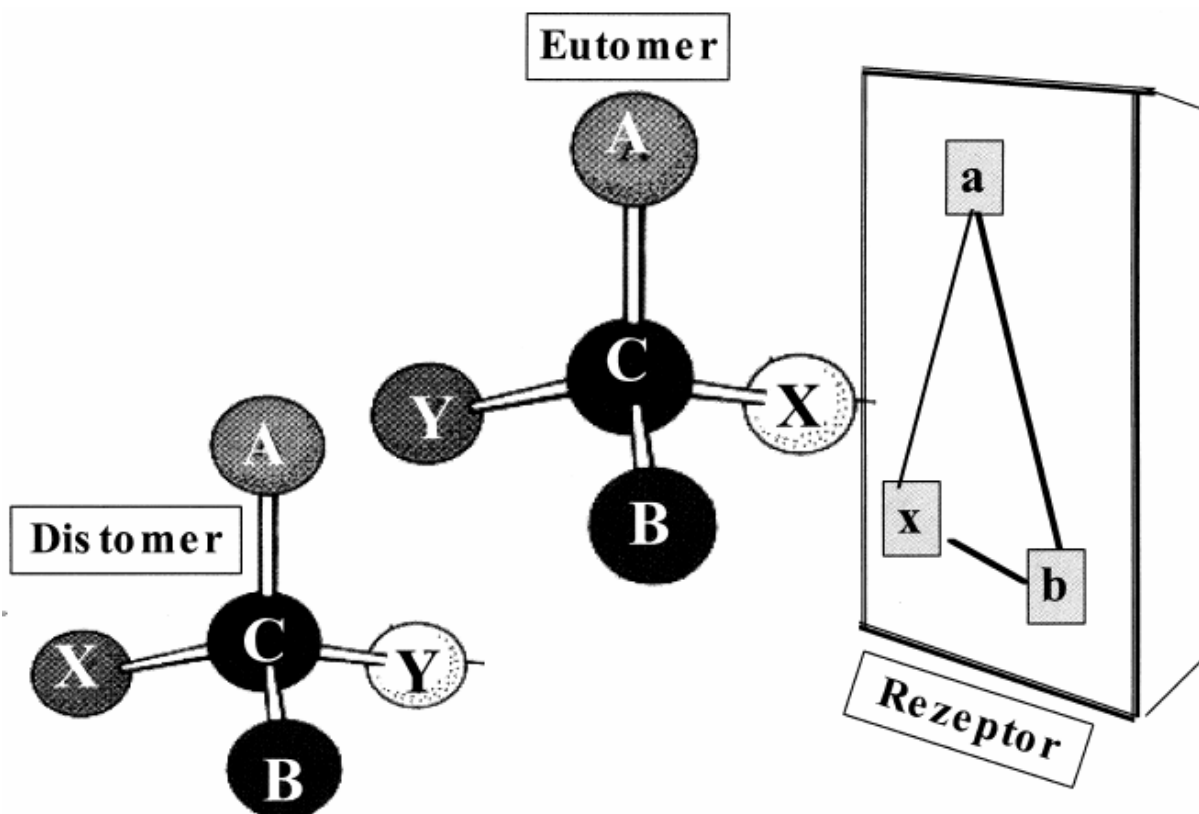
O termo ‘quiral’ deriva do grego *chiros*, significando ‘mão’, e descreve a molécula que não pode ser sobreposta pela sua imagem em espelho (figura 5). Esta é a definição da molécula descrita como quiral (BURKE, *et al.* 2002).



**Figura 5** – Representação esquemática de uma molécula e sua forma em espelho (GRAF, 1998), com permissão.

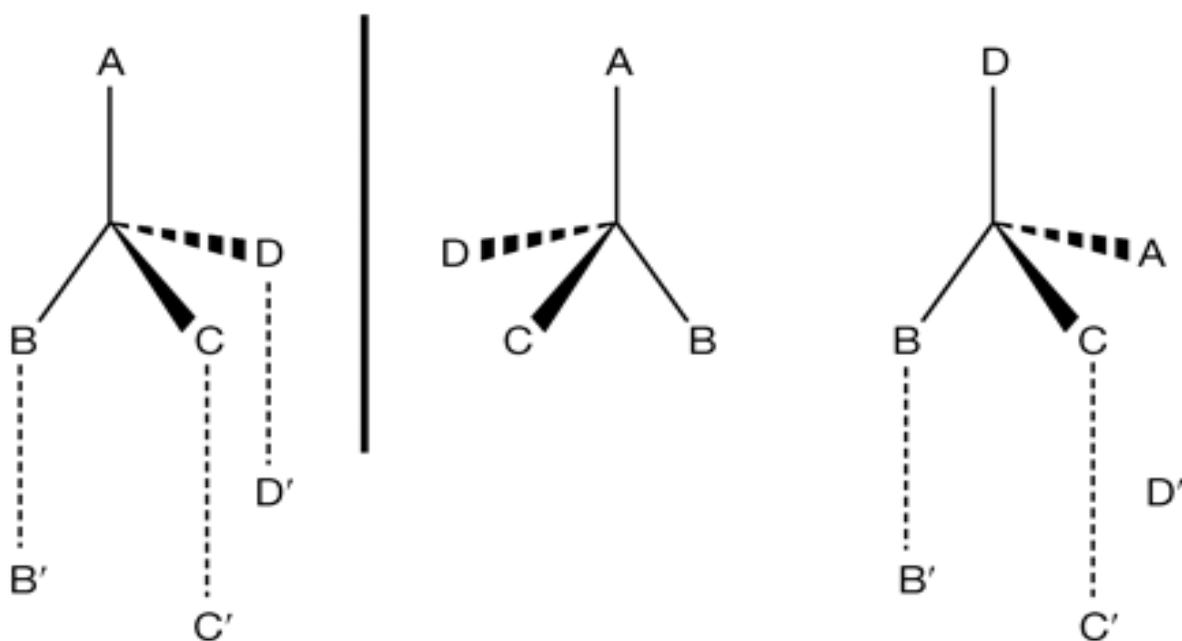
Isomeria óptica estabelece a existência de enantiômeros (do grego *enantios* = oposto, *meros* = parte) que compartilham propriedades físico-químicas idênticas, mas diferem quanto ao plano de rotação da luz polarizada. Eles também podem diferir na ação farmacológica, possuindo interações altamente estereoespecíficas com o receptor, ou seja, apesar da mesma constituição química, um dos enantiômeros tem mais afinidade a um determinado receptor.

Quando o estéreo-isômero, com sua conformação tridimensional, adequa-se perfeitamente ao receptor, é chamado de ‘eutômero’, enquanto o estéreo-isômero que apenas parcialmente adequa-se ao receptor é chamado ‘distômero’ (figura 6):



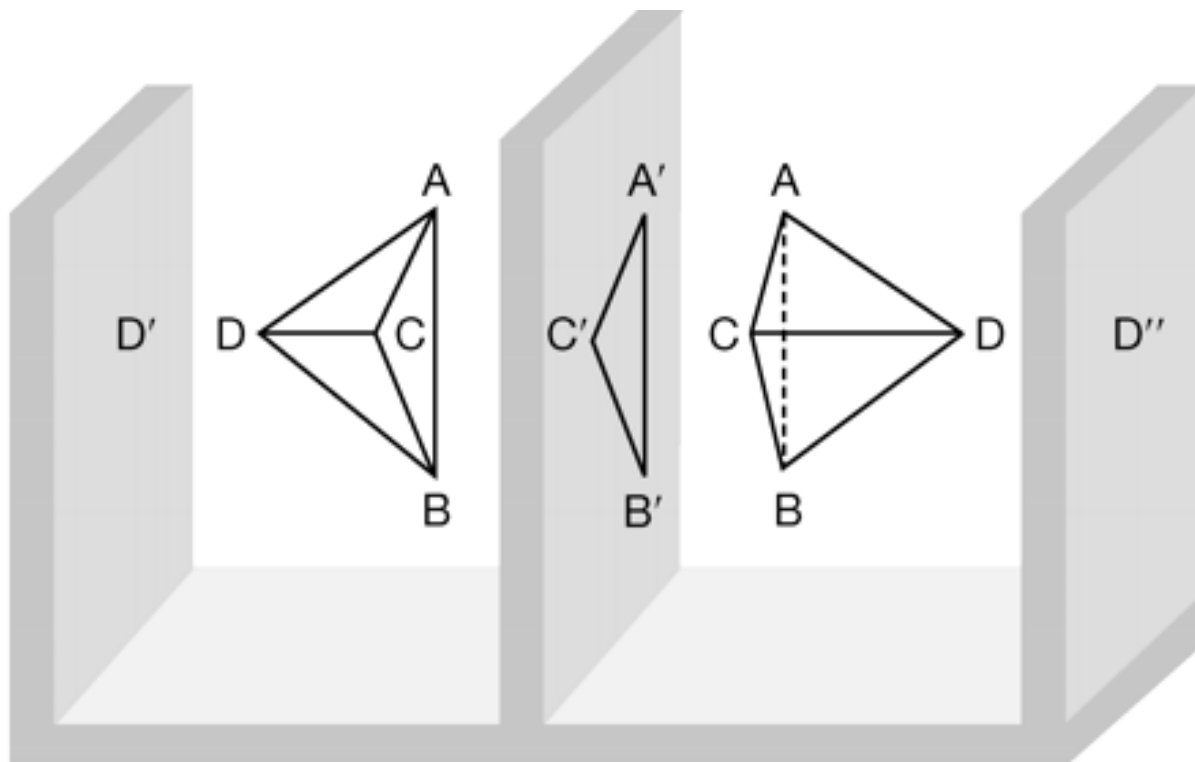
**Figura 6** – Representação esquemática da combinação entre o eutômero e o receptor, e a impossibilidade de combinação completa do distômero (GRAF, 1998), com permissão.

Três ligações com o receptor, *versus* duas ligações (figura 7):



**Figura 7** – Modelo Easson–Stedman. O enantiômero da esquerda tem três ligações simultâneas com o receptor, enquanto o da direita tem apenas duas. A, B, C e D representam ligantes no composto quiral e A', B', C' e D' são sítios correspondentes no receptor (BURKE, *et al.* 2002), com permissão.

Recentemente, Mesecar e Koshland (MESECAR, *et al.* 2000) propuseram um novo modelo de interação com quatro sítios. O modelo de três sítios descrito acima assume que a proteína tem forma plana. Levando-se em conta a estrutura tridimensional da proteína com superfície irregular, o modelo de três sítios pode não ser suficiente para permitir, ou explicar, a interação do enantiômero (figura 8).

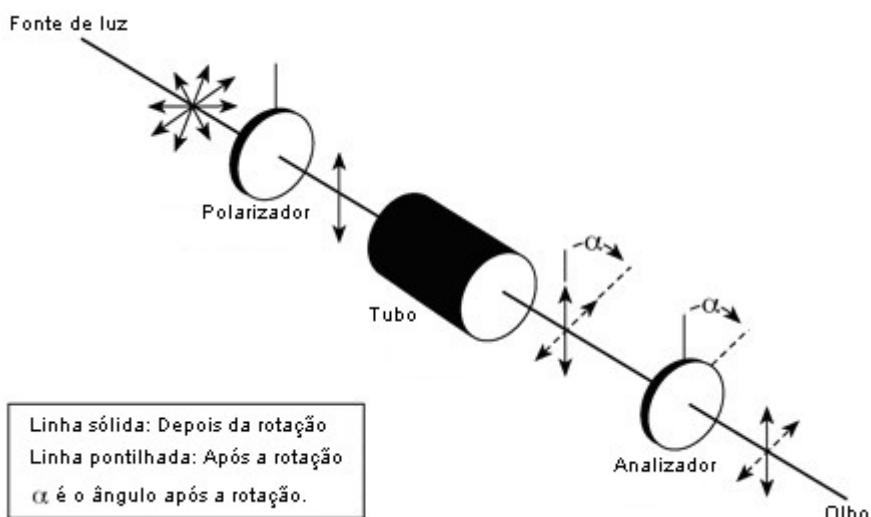


**Figura 8** – Modelo de quatro sítios. Este é um modelo de quatro sítios de estereosseletividade de uma proteína. Grupos A, B e C de diferentes isômeros ocupam o mesmo sítio da proteína (A', B' e C'), enquanto o Grupo D, do lado oposto, interage em sítios diferentes (D' e D''). (BURKE, *et al.* 2002), com permissão.

Uma mistura de dois enantiômeros é chamada ‘racemato’, ou mistura racêmica. O racemato é designado pelo prefixo ( $\pm$ ) ou rac-, ou pelo símbolo RS ou SR, e não tem atividade óptica (BURKE, *et al.* 2002).

### 2. 2 . 1. Descrição relativa:

A maneira mais comum de se referir a uma molécula quiral ainda é baseada na rotação da luz polarizada, (+) horária ou (-) anti-horária (figura 9). Isômeros que desviam a luz polarizada no sentido horário ou anti-horário são chamados ‘dextro-rotatórios’ e ‘levo-rotatórios’ respectivamente.

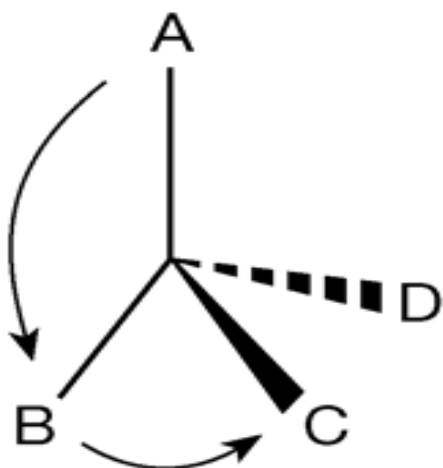


**Figura 9** - Mensuração da atividade óptica utilizando-se um polarímetro (BURKE, *et. al* 2002), com permissão.

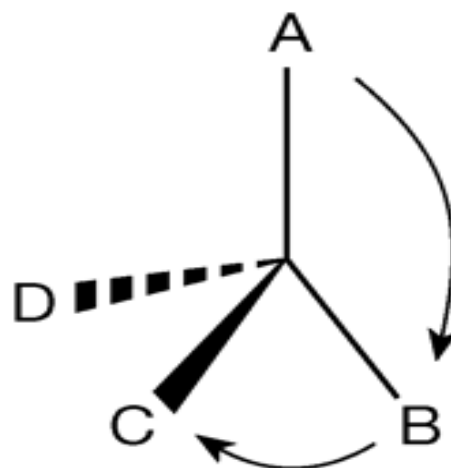
### 2. 2. 2. Descrição absoluta:

Esta descrição baseia-se no peso molecular, de acordo com o número atômico, dos radicais ligados ao átomo quiral central (figura 10). Considerando a molécula C abcd, onde a, b, c e d são grupos localizados ao redor do átomo central C. Se a seqüência dos ligantes em termos de peso molecular, do maior para o menor, produz uma progressão horária o arranjo é

denominado 'R' do latim *rectus* (*right*). Da mesma forma, se a progressão é anti-horária, é denominada 'S' do latim *sinister* (*left*). Qualquer molécula quiral pode ser classificada desta forma. Se dois ou mais ligantes têm o mesmo peso molecular, o próximo átomo da cadeia é examinado. Ademais, uma descrição completa de um composto quiral expressa a combinação de termos da descrição absoluta, relativa e o nome químico, por exemplo, bupivacaína S(-).



**S-enantiomer**



**R-enantiomer**

**Figura 10** – Regra de seqüência. Ligantes representadas por linhas sólidas estão no plano da página, aquelas linhas pontilhadas projetam-se para longe, e aquelas em cunha projetam-se em direção do leitor. Peso atômico é indicado como  $A > B > C > D$ , A representa o radical de maior tamanho. O enantiômero em que a seqüência é anti-horária é designado 'S', e o enantiômero em que a seqüência é horária, 'R' (BURKE, *et. al* 2002), com permissão.

### 3. 3. Definições dos enantiômeros e suas siglas

- Bupivacaína racêmica (RS, SR, rac-, ±):
  - 50% do isômero da bupivacaína na forma **dextrógira**
  - 50% do isômero da bupivacaína na forma **levógira**
- Mistura com excesso enantiomérico de bupivacaína (S75: R25) - MEE50%\*:
  - 75% do isômero da bupivacaína na forma **levógira**

- 25% do isômero da bupivacaína na forma **dextrógira**

\*MEE50%: Tomando-se como base a mistura racêmica, há um excesso de 50% do isômero levógiro.

- Bupivacaína levógira (S, -):

- 100% do isômero da bupivacaína na forma **levógira**

- Bupivacaína levógira (R, +):

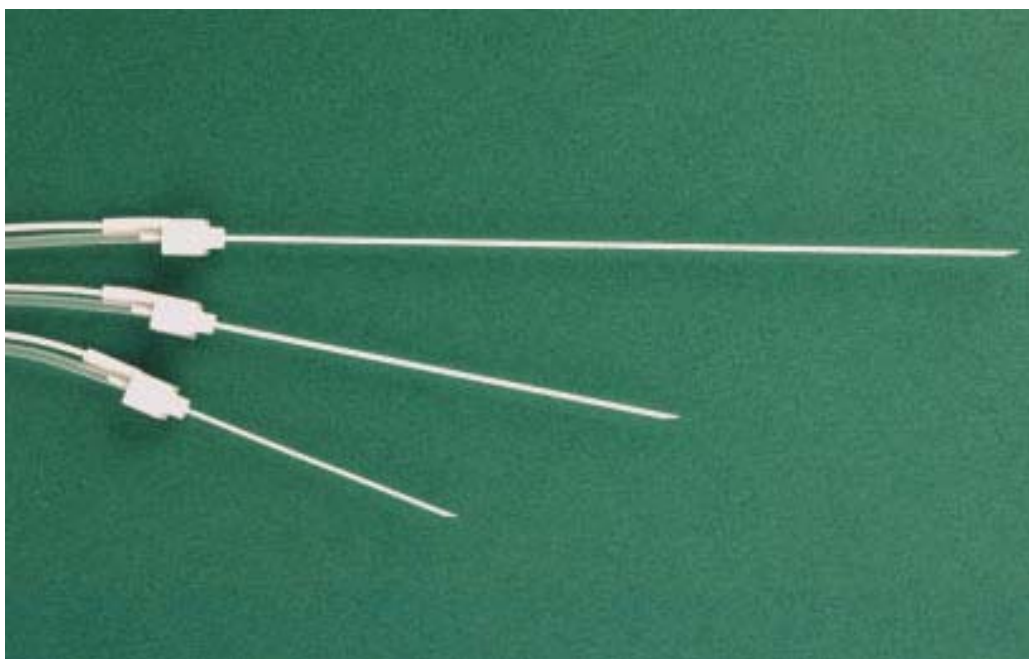
- 100% do isômero da bupivacaína na forma **dextrógira**



### 3 MÉTODO

Alguns aspectos do método de estimulação nervosa, no que tange as agulhas, o aparelho estimulador, a fisiologia das fibras nervosas sensitivas e motoras e a abordagem anestésica são descritas a seguir.

#### 3. 1. Agulhas:



**Figura 11** – Agulhas de estimulação ([www.bbraun.com](http://www.bbraun.com)), com permissão.

As agulhas empregadas são completamente encapadas, eletricamente isoladas, com exceção de uma pequena área na ponta. Este tipo de agulha é chamada de monopolar ou unipolar. A corrente elétrica tem uma pequena saída na abertura. Por causa disso o campo elétrico é direcionado e gera alta densidade de corrente na ponta da agulha.

Assim que a agulha se aproxima do nervo, a corrente necessária para despolarização cai. Se a ponta da agulha passa além do nervo, este valor começa a aumentar novamente. Este método torna possível localizar exatamente o nervo, enquanto se mantém o risco de lesão direta do nervo ao mínimo.

Várias opiniões com respeito ao papel do bisel da agulha e o risco de lesão nervosa prevalecem. O emprego de agulhas com o bisel curto (45°), deste trabalho, supostamente eleva o nível de segurança, diminuindo o risco de lesão nervosa.

### **3. 2. O procedimento:**

- Testado a função do estimulador de nervos.
- Aplicado eletrodo e verificado contato adequado.
- Desinfetada a pele.
- Colocado campos estéreis.
- Infiltrada a pele com anestésico, com cuidado para não ser demasiada a ponto de reduzir o efeito do estimulador de nervo, com bloqueio parcial.
- Conectada a seringa de 20 ml do anestésico local a linha da agulha, de 50 mm, realizado *flush* com anestésico local, conectado o fio de corrente completando o circuito conectando o fio terra do estimulador ao eletrodo da pele.
- Ligado o estimulador de nervo em uma frequência de dois Hz e uma corrente de um mA.
- Puncionada a pele e avançada a agulha de estimulação até o tecido subcutâneo.
- Avançada a agulha em direção ao nervo até que a resposta do músculo ocorra. Enquanto se monitorava a resposta ao estímulo foi reduzida a corrente até o nível de 0,4 mA. Nesta etapa é importante que o anestesilogista e o assistente coordenem suas atividades. O assistente faz os ajustes enquanto o anestesilogista busca resposta ao estímulo ajustando a posição da agulha.

- Se uma contração visível do músculo alvo continuava a ocorrer na corrente proposta, era realizada cuidadosa aspiração negativa de teste e o anestésico local injetado.
- Ajustava-se a corrente do estimulador de volta para 1.0 mA e buscava-se outra contração de grupo muscular correspondente a outro nervo, repetia-se a redução da corrente e aspiração negativa para nova injeção de anestésico local, até atingir todos os nervos propostos.

### 3. 3. Estimulador de nervo periférico:

Uma das vantagens do estimulador é a não dependência de informação do paciente para realização do bloqueio, podendo o paciente ser sedado, a não ser que seja um nervo puramente sensitivo. E o risco de lesão nervosa é mínimo (figura 12).



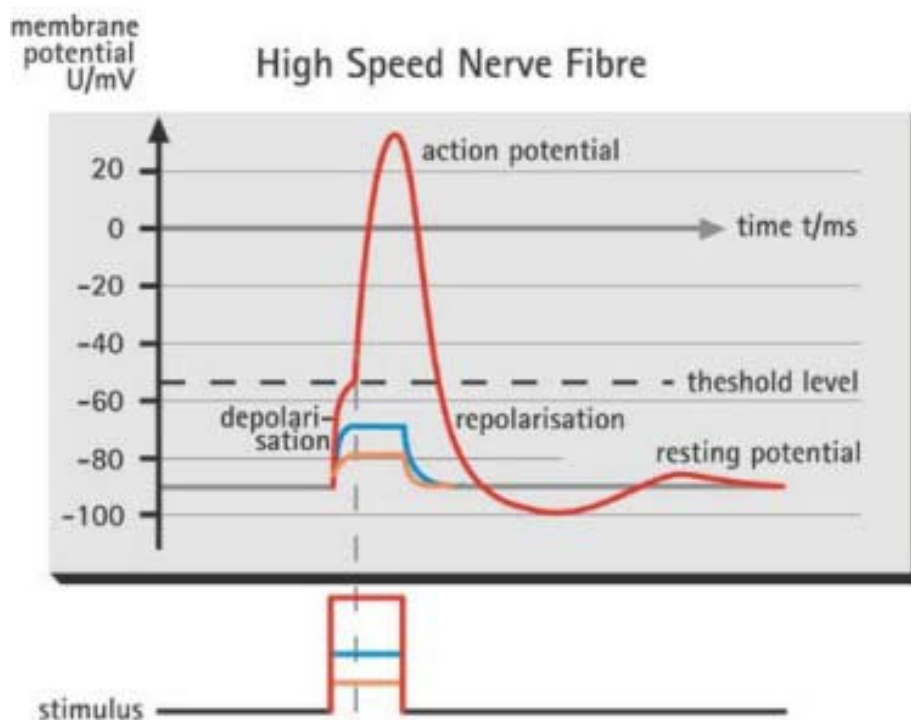
**Figura 12** – Estimulador de nervo periférico empregado, Stimuplex®, Fabricante BBraun, Alemanha ([www.bbraun.com](http://www.bbraun.com)), com permissão.

### 3. 3. 1. Neurofisiologia e estimulação elétrica do nervo:

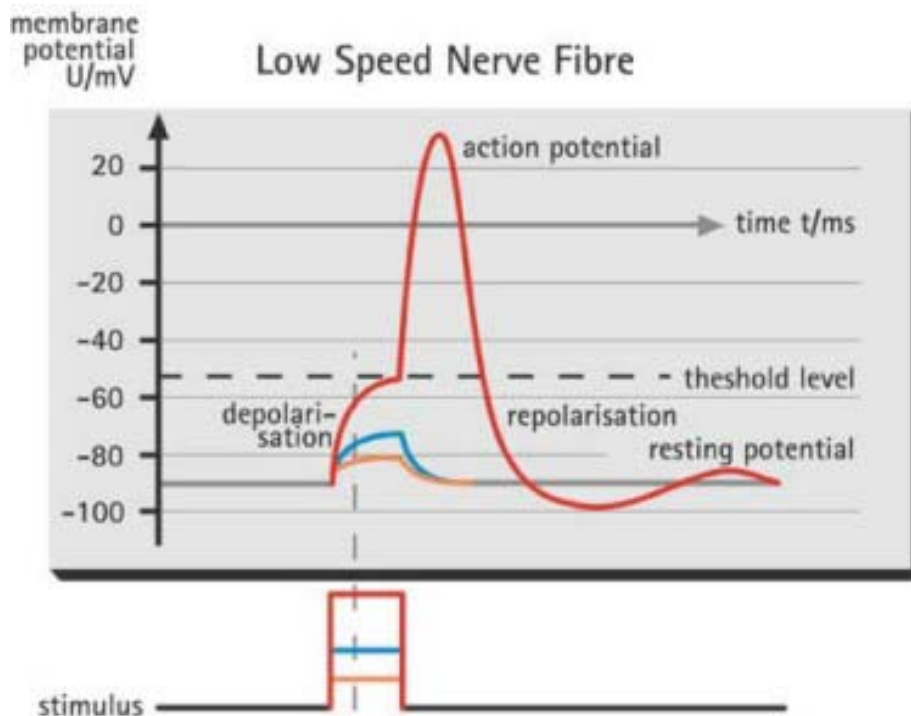
O princípio básico para a compreensão da estimulação de nervo periférico são as propriedades eletrofisiológicas de nervos e músculos.

Toda fibra nervosa exibe uma voltagem interna de cerca de  $-90\text{mV}$ , em relação ao lado externo da membrana. Este potencial é chamado de ‘potencial de repouso’, e é mantido por um equilíbrio ativo de concentrações de íons sódio e potássio entre os dois lados da membrana (figuras 13a, 13b e 14a e b).

Células nervosas e musculares têm a capacidade que criar curtos impulsos elétricos, os chamados ‘potenciais de ação’, em resposta a estímulos apropriados. Um estímulo causa uma despolarização da membrana (diminui o potencial de membrana). Os potenciais de ação (impulsos nervosos) são de amplitude uniforme, aproximadamente  $120\text{mV}$  (figuras 13a e 13b).



**Figura 13a** – Uma vez que o estímulo exceda certa intensidade (potencial de repouso), um potencial de ação é gerado e propagado ao longo da membrana da célula nervosa. Especialmente ao longo da fibra nervosa que se conecta a outros nervos ou músculos ([www.neurveblocks.net](http://www.neurveblocks.net)).



**Figura 13b** – Deflagração do potencial de ação em fibra nervosa de baixa velocidade (www.neurveblocks.net).

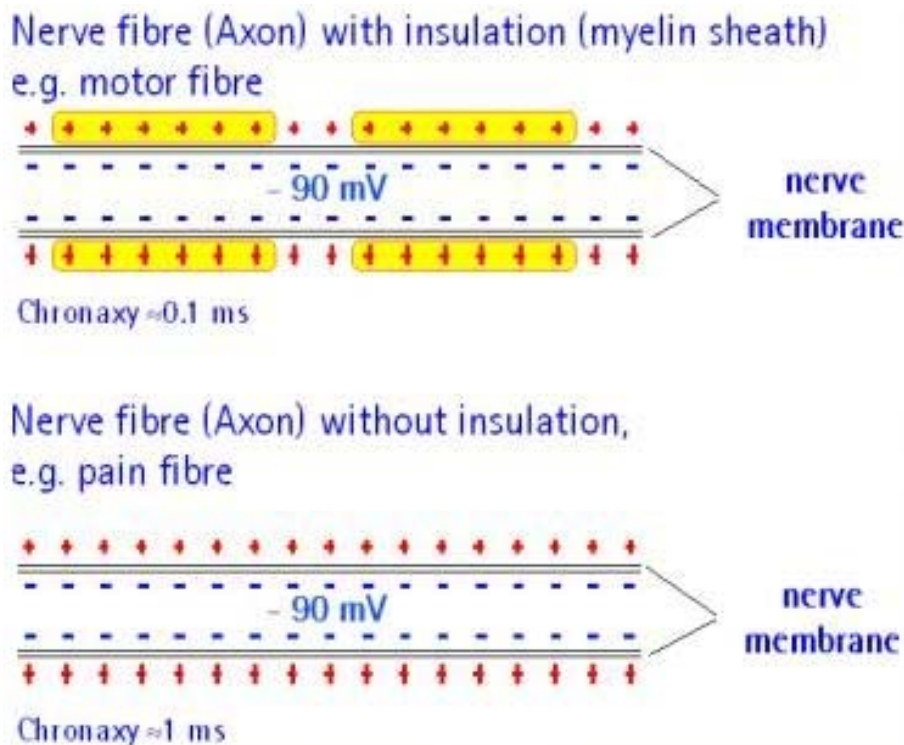
Dependendo da intensidade e duração do estímulo, uma serie de potenciais de ação é gerada enquanto a amplitude do estímulo é principalmente representada pela freqüência dos impulsos nervosos. Desta forma a informação é decodificada e transmitida ao SNC pela periferia. No SNC a informação é processada e via neurônios motores retorna para a periferia onde os músculos são ativados para mover o corpo.

### 3. 4. Fibras nervosas sensitivas e motoras:

Existem vários tipos de fibras nervosas que diferem no seu diâmetro e mielinização, e têm diferentes velocidades de propagação de impulsos.

Fibras nervosas de baixa velocidade de condução de impulso (menor que  $1 \text{ m.s}^{-1}$ ), como as fibras de dor (dor visceral) têm um diâmetro pequeno e são amielinizadas, são fibras tipo 'C'. As fibras de condução rápidas (maior que  $120 \text{ m.s}^{-1}$ ) são as fibras motoras dos

músculos de membros, por exemplo, e têm um diâmetro maior e são mielinizadas, são fibras do tipo 'A - delta' (DE ANDRES, 2001) (figura 14a e b).



**Figuras 14a e b** – Cronáxia das fibras nervosas motoras (mielinizadas) e sensitivas (amielinizadas), respectivamente ([www.neurveblocks.net](http://www.neurveblocks.net)).

Além das diferenças na velocidade de propagação dos impulsos nervosos, as fibras nervosas também diferem quanto à excitabilidade ao estímulo elétrico externo, as fibras amielinizadas requerem maior carga para se propagar, quando comparadas com as fibras nervosas mielinizadas. Isto significa que um tempo maior de estímulo é necessário para se atingir o limiar de repouso e desencadear o potencial de ação (figuras 13a e 13b).

### 3. 5. Rheobase e Cronáxia:

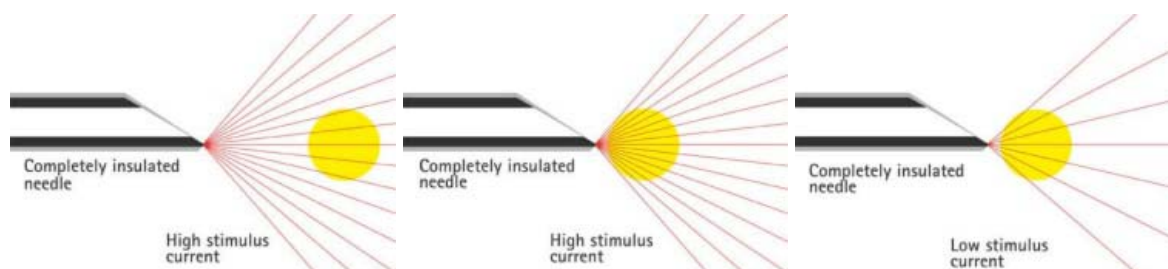
A **rheobase** é definida como a menor amplitude de estímulo (intensidade) capaz de desencadear um potencial de ação estável (DE ANDRES, 2001; HADZIC, 2003).

A **cronáxia** é definida como a menor duração do estímulo capaz de promover um potencial de ação com amplitude de duas vezes a rheobase (DE ANDRES, 2001; HADZIC, 2003). Um estímulo elétrico com a duração da cronáxia é muito efetivo em promover um potencial de ação. Se a duração do estímulo for muito pequena, o estímulo pode não desencadear um potencial de ação mesmo em amplitude maior, as fibras de dor não são excitadas com estímulo de 0,1ms (figura 14a e b).

### 3. 6. A abordagem do nervo com a agulha de estimulação:

A quantidade de corrente ou carga, recebida pela membrana do nervo depende primariamente da distância entre a ponta da agulha e o nervo. Isso significa que a reação do músculo, innervado pelo nervo alvo, quando a agulha está se aproximando aumenta e a corrente pode ser diminuída novamente até o limiar de repouso.

A situação é ilustrada na figura 15a e 15 b, passo a passo a corrente é diminuída enquanto se aproxima do nervo até a corrente desejada (usualmente entre 0,2 e 0,5 mA com 0,1 ms de duração de estímulo) seja atingida. A ponta da agulha está então próxima o suficiente do nervo para a injeção do anestésico local, mas ainda a uma distância segura para não lesar o nervo pelo contato direto ou mesmo injeção intraneural.



**Figuras 15a, b e c** – A quantidade de corrente que chega ao nervo aumenta com a aproximação da agulha, atingindo o limiar de repouso, quando se diminui a intensidade do estímulo (www.neurveblocks.net).

### 3. 7. Metodologia:

Após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná PUCPR, participaram do estudo, randomizado, prospectivo e duplamente encoberto 40 pacientes consecutivos (quem preparava a solução de anestésico local era outra pessoa da quem realizava o bloqueio, portanto este não sabia qual era a solução ou qual grupo pertencia o paciente), com idades entre 18 e 90 anos, com estado físico classe ASA I e II, submetidos à cirurgia ortopédica de membros superiores. Foram excluídos pacientes portadores de neuropatia periférica, reação de hipersensibilidade a bupivacaína, septicemia, deformidades da anatomia em região cervical, obesidade mórbida e doença pulmonar.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos iguais de acordo com o anestésico local administrado: Grupo L- pacientes que receberam MEE50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5%; e grupo R - pacientes que receberam a bupivacaína racêmica a 0,5%, ambas com adrenalina 1:200.000. Eles receberam a visita pré-anestésica na noite anterior à cirurgia, na qual foram avaliadas suas condições físicas e solicitadas as autorizações para participação no estudo. Na manhã seguinte, na sala de cirurgia, após anestesia local com 2ml de lidocaína a 1%, os pacientes foram submetidos à venóclise com cateter 20G ou 18G em membro superior contralateral ao sítio de cirurgia. A monitorização constou da rotina, cardioscopia, na derivação DII, medida da pressão arterial por método não invasivo e oximetria de pulso. Todos os pacientes receberam oxigênio sob máscara facial 8 l.min<sup>-1</sup>, midazolam 2 mg e fentanil 50mcg venosos.

Foi empregada a técnica da dupla punção, interescalênica e axilar. A punção interescalênica (ao nível da cartilagem cricóide) foi realizada com o paciente na posição supina e com a cabeça girada para o lado contralateral à punção e o braço posicionado paralelo ao tronco, precedida por anti-sepsia e colocação de campos cirúrgicos para infiltração da pele e tecido celular subcutâneo com 1 ml da solução a ser empregada. O local de injeção foi identificado com auxílio do estimulador de nervo periférico (Stimuplex®) com agulha A50, ajustado em 1 mA inicialmente com frequência de 2 Hz, reduzido até 0,4 mA com manutenção do estímulo muscular da fração nervosa correspondente. Injetou-se metade do volume proposto.

A punção axilar foi realizada logo a seguir com o paciente na mesma posição, a não ser o braço que ficou perpendicular ao tronco, expondo ao cavo axilar, o local de punção teve



como referência a palpação da artéria braquial o mais proximal possível em que foram seguidos os mesmos procedimentos do bloqueio interescalênico com injeção da segunda metade do volume proposto, sempre com aspiração negativa para sangue ou líquido, este na punção interescalênica.

A neuroestimulação atingiu 4 porções nervosas, correspondentes aos nervos radial, extensão do cotovelo; musculocutâneo, flexão do cotovelo; mediano, flexão do punho e ulnar, adução do polegar, se não na punção interescalênica, na axilar (PERRIS 2003). Durante o procedimento cirúrgico, permitiu-se a administração adicional de doses fracionadas de midazolam, por via venosa para sedação, após os 30 minutos de avaliação inicial. O volume total do anestésico empregado foi definido como  $0,6 \text{ ml.kg}^{-1}$  ( $3\text{mg.kg}^{-1}$ ), limitados a 40 ml, sendo empregada a metade em cada um dos dois locais de punção.

Momento zero (0) foi definido como imediatamente após o término das punções, momentos 5, 10, 15, 20, 25 e 30 corresponderam ao tempo em minutos após a punção axilar. Foram avaliados nestes momentos, a frequência cardíaca, a pressão arterial, o bloqueio sensitivo e motor. A duração das duplas punções foi de três minutos em média.

A avaliação do bloqueio motor teve com protocolo as contrações musculares das áreas inervadas por grupamentos musculares que correspondiam a movimentos semelhantes a neuroestimulação (JANZEN, *et al.* 2001; BERGEAT, *et al.* 2001). Foi solicitado aos pacientes para estenderem o cotovelo, avaliação do bloqueio do nervo radial; fletirem o cotovelo, nervo musculocutâneo; fletirem o punho, nervo mediano e aduzirem o polegar, nervo ulnar (figura 4). O grau de bloqueio motor foi definido como zero (0), quando não houve bloqueio nenhum, um (1) quando houve bloqueio parcial e dois (2) quando o bloqueio foi total.

Já a avaliação do bloqueio sensitivo teve com protocolo o estímulo doloroso com uma agulha 14x8 nas áreas referentes à inervação cutânea correspondente a cada nervo (JANZEN, *et al.* 2001; BERGEAT, *et al.* 2001). Foram estimuladas as áreas, com questionamento e observação da fâcies dos pacientes, da região dorsal entre o 1º e 2º metacarpo, avaliação do bloqueio do nervo radial; região lateral do antebraço, nervo musculocutâneo; região ventral do 2º metacarpo, nervo mediano; região medial do antebraço, nervo cutâneo medial do antebraço e região hipotênar, nervo ulnar (figura 3). O grau de bloqueio sensitivo foi definido como zero (0), quando a sensibilidade foi normal, um (1) quando houve analgesia e dois (2) quando houve anestesia cirúrgica. Quando o paciente informava grau de sensibilidade 1 era comparado com o lado contralateral para certificar-se da diferença ou não dos graus de sensibilidade 0 e 2.

Foram anotadas todas as complicações e intercorrências que houve em todo o período de acompanhamento, assim definidas (TANAKA, *et al.* 2003): Mediatas - abalos musculares, tinidos, sonolência, agitação psicomotora, disritmia cardíaca, convulsão, hipotensão arterial maior que 30% da pressão sistólica inicial, frequência cardíaca menor que 50 bpm. Tardias (24 horas de pós-operatório), dor no local da injeção, inflamação no local da injeção, áreas de anestesia e *déficit* motor. Para a comprovação dos objetivos levantados no trabalho foram utilizados o teste paramétrico t de *Student* ou não paramétrico U de *Mann-Whitney* quando apropriados.

Optou-se pelo bloqueio duplo, de rotina neste centro de ensino e treinamento em anesthesiologia, pelo perfil de atendimento ao paciente traumatizado, pois há necessidade de reduzir ao máximo o índice de falhas, que são maiores quando se utiliza a punção simples, no intuito de minimizar o risco de broncoaspiração de conteúdo gástrico quando da falha de bloqueio e necessidade de sedação profunda ou conversão para anestesia geral.

Estipulou-se em  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  (BARDSLEY, *et al.* 1998) ou  $0,6 \text{ ml.kg}^{-1}$  o limite de toxicidade da solução de bupivacaína a 0,5% racêmica ou MEE50% de bupivacaína a 0,5% (S75-R25) ambas com adrenalina 1:200.000 como dose a ser empregada. A presença de adrenalina nesta concentração,  $5 \text{ mcg.ml}^{-1}$ , diminui em torno de um terço a absorção sistêmica (STOELTING, 1997), promovendo vasoconstrição no local injetado, interferindo na velocidade de absorção da droga, fazendo com que ela permaneça mais tempo no local, em contato com as raízes nervosas (GOUVEIA, *et al.*, 2000).

A literatura não apresenta nenhum estudo que contemple a mistura enantiomérica nas mesmas condições, o que nos leva a tecer considerações relativas a outros estudos que envolvam o enantiômero levógiro puro em situações semelhantes a este.

## 4 RESULTADOS

Foram alocados 40 pacientes sendo que nenhum deles foi retirado do estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que concerne idade, peso, altura, sexo e estado físico (tabela II).

**Tabela II** - Dados Demográficos

		<b>Grupo R (n=20)</b>	<b>Grupo L (n=20)</b>
Idade (anos)	Mediana	39,5	43,5
	Mínima e máxima	18 - 69	18 - 90
Peso (kg)	Média ± DP	73,40 ± 6,46	71,50 ± 7,72
	Mínima e máxima	66 - 90	53 - 85
Altura (m)	Média ± DP	1,70 ± 0,09	1,69 ± 0,08
	Mínima e máxima	1,54 – 1,89	1,60 – 1,81
Sexo	Masculino	13	13
	Feminino	7	7
Estado físico	ASA I	15	13
	ASA II	5	7

Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

A distribuição de cirurgias por grupo foi similar (tabela III).

**Tabela III** – Distribuição de cirurgias por local de intervenção.

	<b>Grupo R</b>	<b>Grupo L</b>
Mão	6	5
Punho	7	7
Antebraço	6	6
Cotovelo	0	1
Braço	0	1

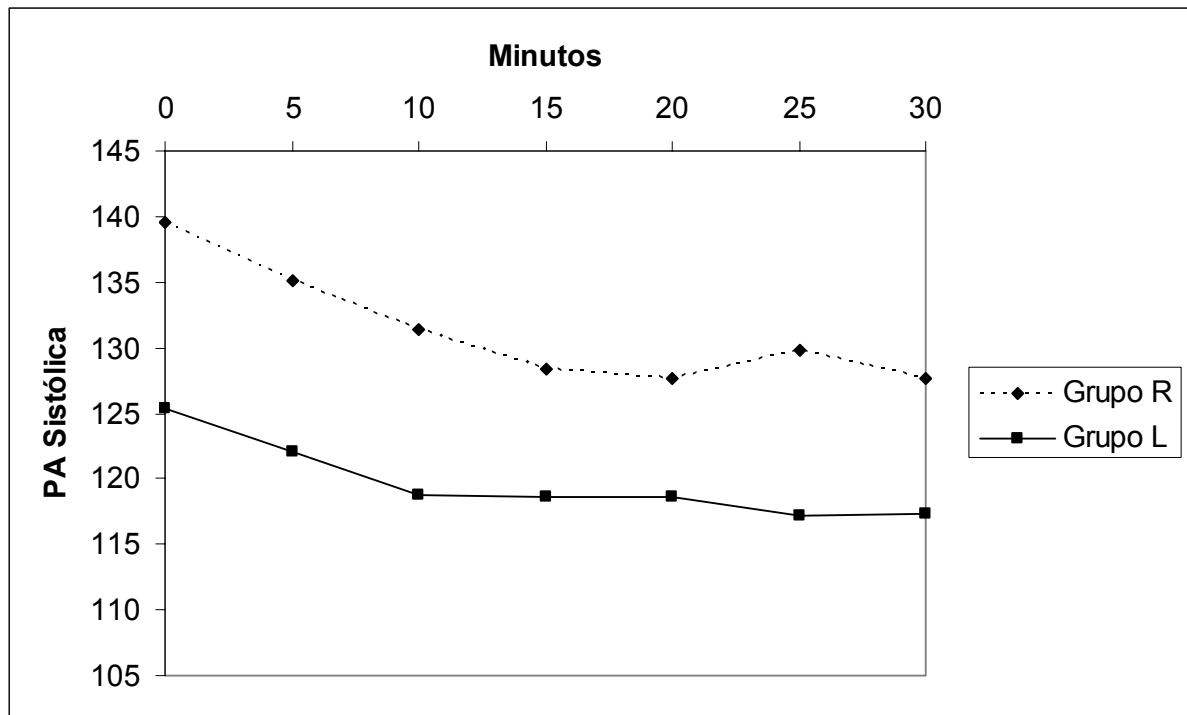
O volume total do anestésico local empregado, assim como a duração da cirurgia, não foram diferentes entre os grupos (tabela VI).

**Tabela VI** – Volume empregado e duração da cirurgia.

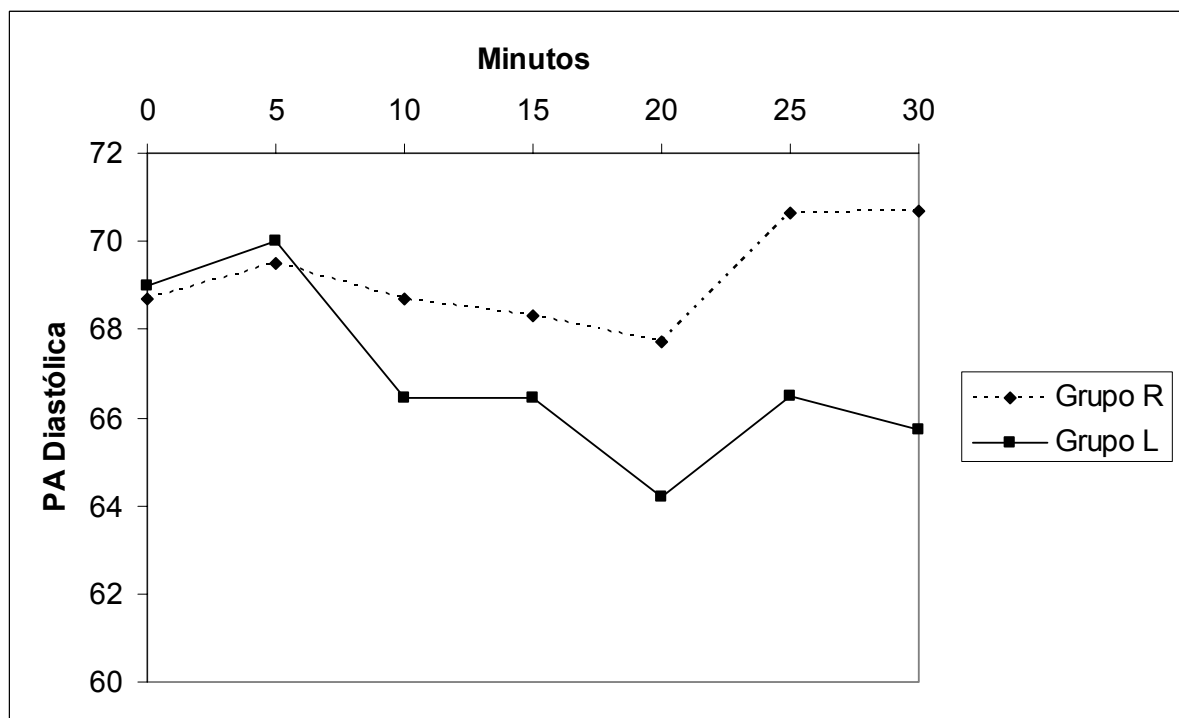
		<b>Grupo R</b>	<b>Grupo L</b>
		(n=20)	(n=20)
Volume (ml)	Média ± DP	37,9 ± 3,34	38,5 ± 3,09
	Mínima e máxima	30 - 40	30 - 40
Duração da cirurgia (min)	Mediana	85	90
	Mínima e máxima	60 - 240	60 - 150

Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

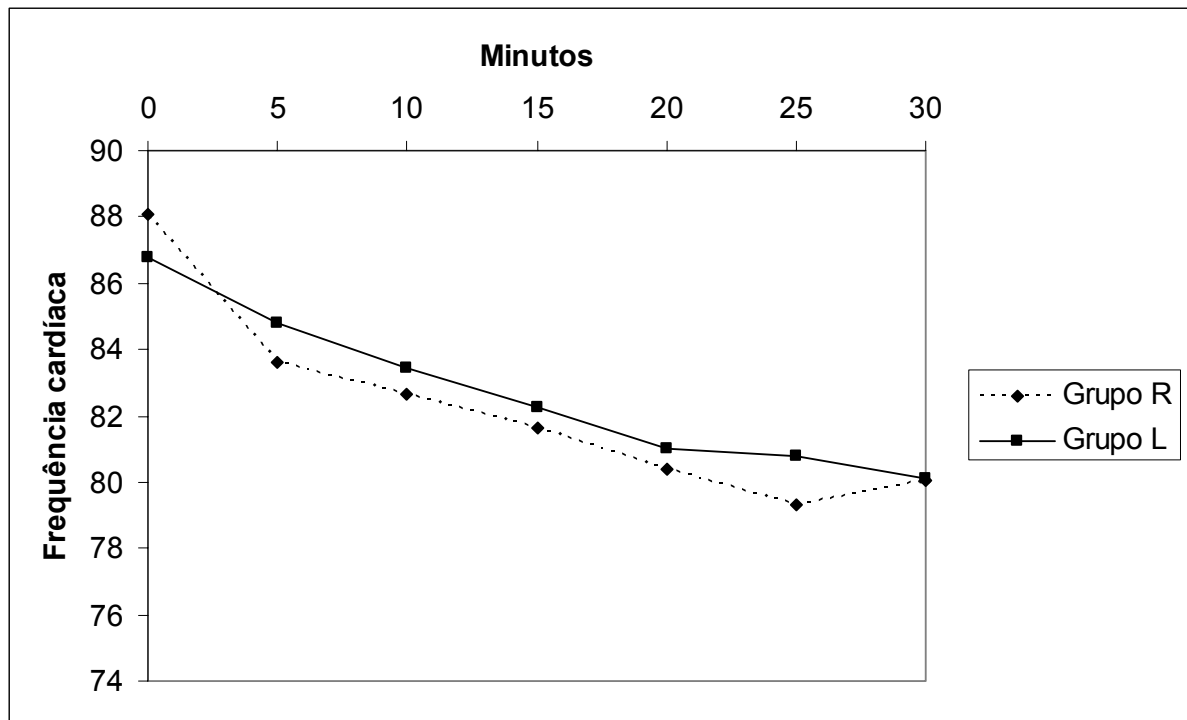
A pressão arterial sistólica foi mais elevada no grupo R, tendo diferença estatística significativa, e manteve o mesmo comportamento com a evolução da cirurgia. A pressão arterial diastólica evoluiu sem diferença estatística. Não houve caso de bradicardia ou hipotensão (gráficos 1, 2 e 3).



**Gráfico 1 – Pressão Arterial Sistólica (mmHg), nos Diferentes Momento dos Grupos Estudados (média).**



**Gráfico 2 – Pressão Arterial Diastólica (mmHg), nos Diferentes Momento dos Grupos Estudados (média).**



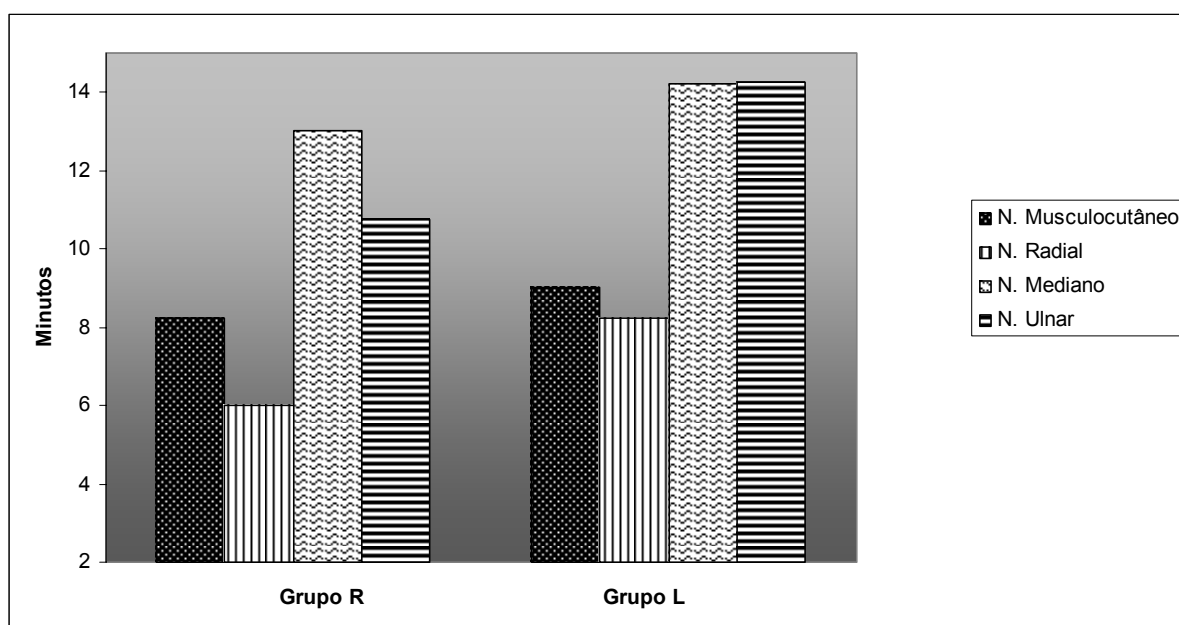
**Gráfico 3** – Frequência Cardíaca (bpm), nos Diferentes Momentos dos Grupos Estudados (média).

Não houve nenhum caso de falha total da anestesia, convencionada como ausência de bloqueio motor ou sensitivo total zero (0) no momento 30, em área de inervação correspondente. Todos os casos apresentaram bloqueio sensitivo ou motor de pelo menos um (1), no momento 5, em área de inervação correspondente. O tempo de latência sensitiva e motora em cada área de inervação correspondente não resultou em diferença estatística significativa, com exceção da latência motora correspondente à área do nervo ulnar (tabela V e gráficos 4 e 5).

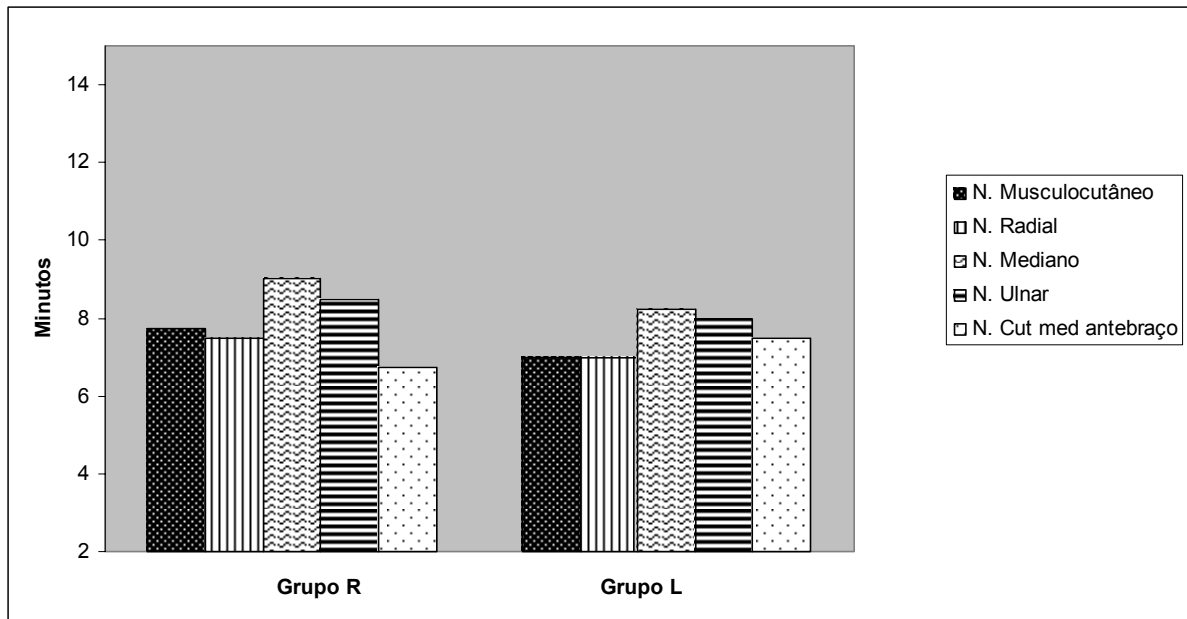
**Tabela V** – Tempo Médio de Bloqueio Sensitivo e Motor Total (min).

	<b>Grupo R</b> (n=20)	<b>Grupo L</b> (n=20)
<b>Bloqueio sensitivo</b>		
N. Musculocutâneo	7,75 (7'45'')	7 (7'00'')
N. Radial	7,5 (7'30'')	7 (7'00'')
N. Mediano	9 (9'00'')	8,25 (8'15'')
N. Ulnar	8,5 (8'30'')	8 (8'00'')
N. Cutâneo lateral do antebraço.	6,75 (6'45'')	7,5 (7'30'')
<b>Bloqueio motor</b>		
N. Radial	6 (6'00'')	8,25 (8'15'')
N. Musculocutâneo	8,25 (8'15'')	9 (9'00'')
N. Mediano	13 (13'00'')	14,25 (14'15'')
<b>N. Ulnar*</b>	<b>10,75 (10'45'')</b>	<b>14,25 (14'15'')</b>

\*Houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

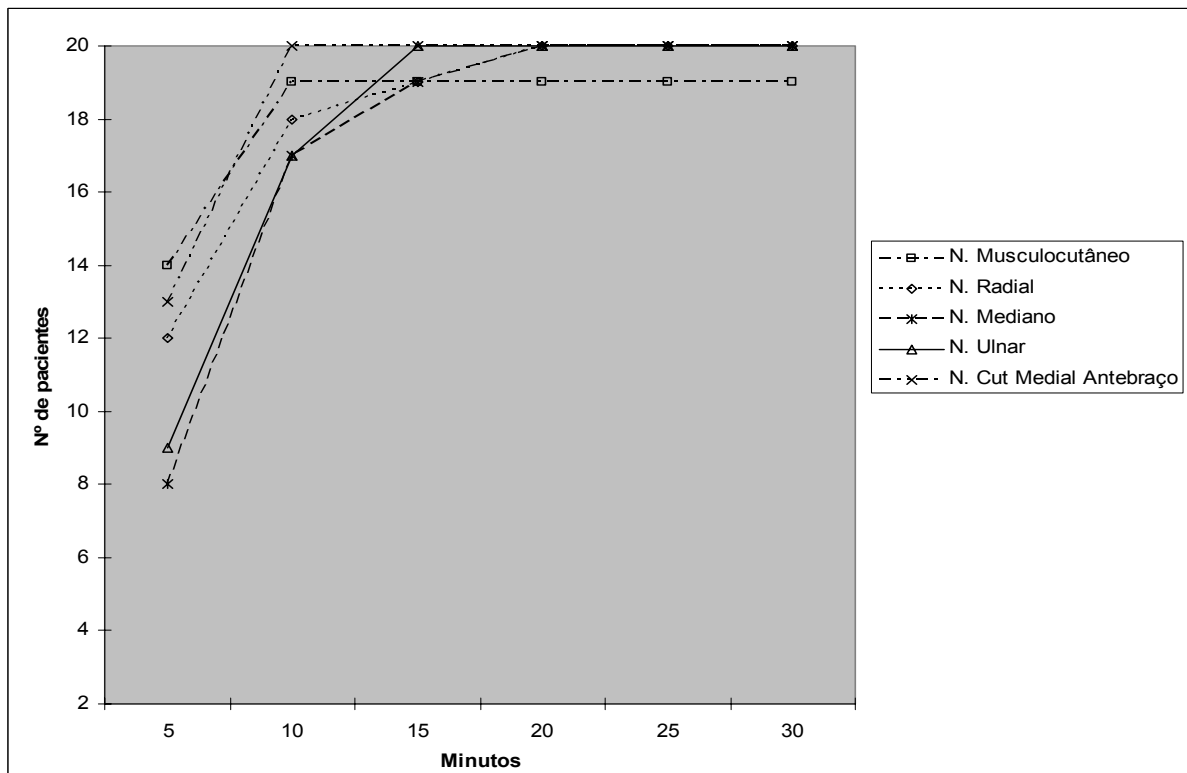


**Gráfico 4** – Tempo Médio de Latência Motora para cada Nervo em ambos os Grupos.



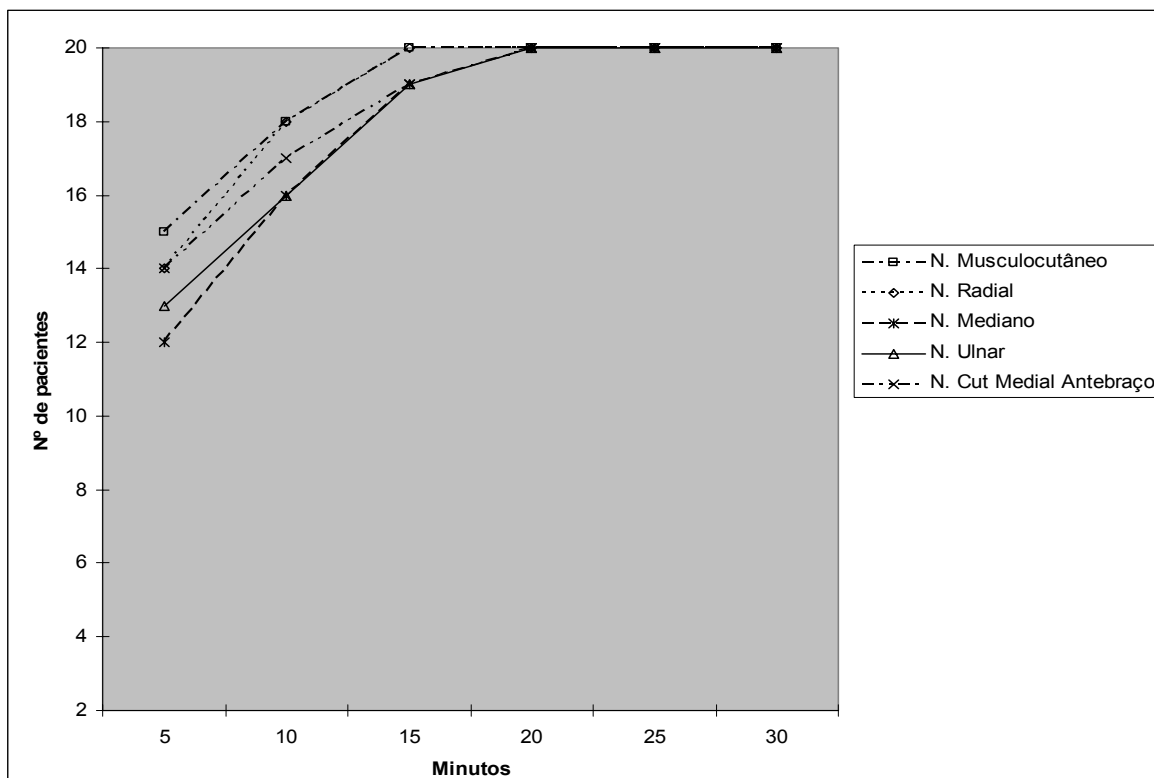
**Gráfico 5** – Tempo Médio de Latência Sensitiva para cada Nervo em ambos os Grupos.

Quando se compara a evolução temporal de bloqueio sensitivo total nos dois grupos, verifica-se ausência de diferença estatística significativa (gráficos 6 e 7).



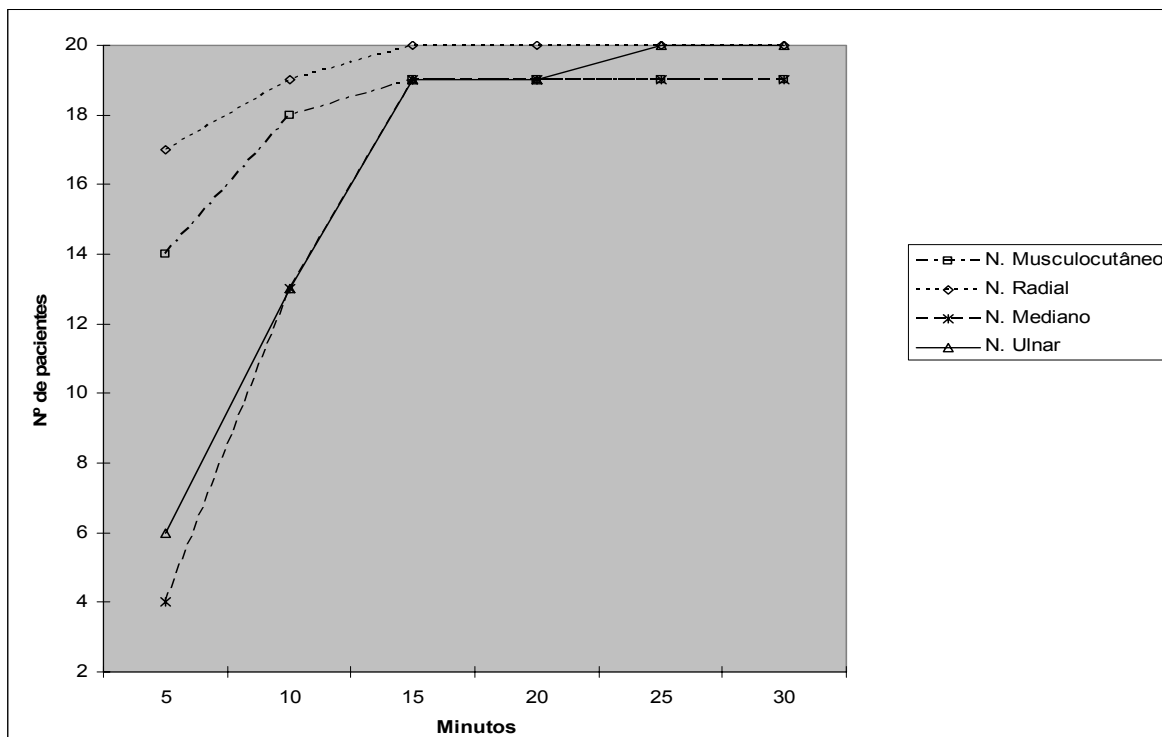
**Gráfico 6** – Evolução do Bloqueio Sensitivo Total de cada Nervo Estudado, no Grupo R.



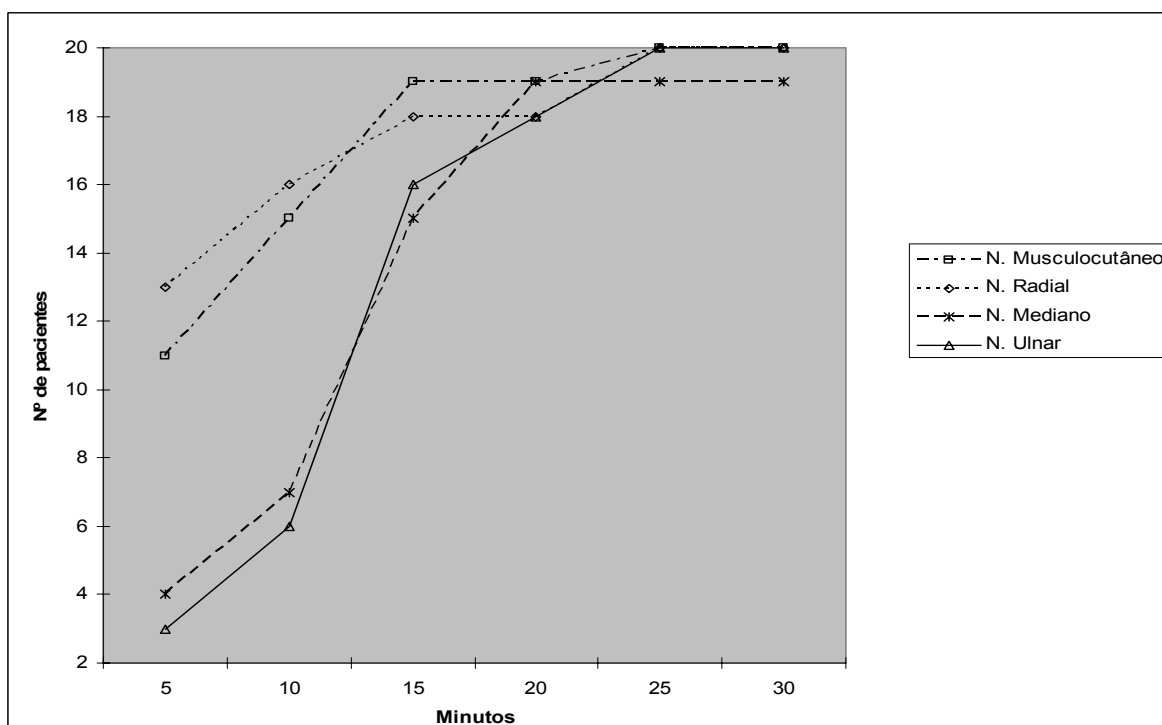


**Gráfico 7** – Evolução do Bloqueio Sensitivo Total de cada Nervo Estudado, no Grupo L.

Quando se compara a evolução temporal de bloqueio motor total nos 2 grupos, verifica-se ausência de diferença estatística significativa, com exceção do bloqueio do nervo ulnar que foi maior no grupo L (gráficos 8 e 9).



**Gráfico 8** – Evolução do Bloqueio Motor Total de cada Nervo Estudado, no Grupo R.



**Gráfico 9** – Evolução do Bloqueio Motor Total de cada Nervo Estudado, no Grupo L.

Quanto à eficácia das duas drogas verificamos que no trigésimo minuto o índice de anestesia total sensitiva e motora foi satisfatório. Se considerarmos que na avaliação **motora**,

no trigésimo minuto, foram avaliados os nervos radial, musculocutâneo, mediano e ulnar nos vinte pacientes, concluímos 80 avaliações. Enquanto que na avaliação **sensitiva**, somou-se a do nervo cutâneo medial do antebraço, resultando neste mesmo momento 100 avaliações (Tabela VI).

**Tabela VI** – Eficácia sensitiva e motora total no trigésimo minuto nos dois grupos.

<b>Grupos</b>	<b>Tipo de avaliação</b>	<b>Sucesso (%)</b>	<b>Avaliações 30º minuto (#)</b>	<b>Falhas</b>	
				<b>Nervos</b>	<b>Local</b>
R	Sensitivo	99	100	1	N. Musculocutâneo
	Motor	97,50	80	2	N. Musculocutâneo e N. Ulnar
L	Sensitivo	100	100	0	-
	Motor	98,75	80	1	N. Mediano

O sucesso pode ter sido ainda maior, já que o bloqueio completo pode ter-se dado após o trigésimo minuto, o que não foi avaliado.

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo foi observada a homogeneidade demográfica entre os dois grupos.

O perfil de atendimento, no hospital onde o estudo foi desenvolvido, é de trauma o que pressupõe a necessidade de reduzir ao máximo a incidência de bloqueios deficientes ou falhas de bloqueios. Esta redução visa diminuir o risco de broncoaspiração de conteúdo gástrico que pode ocorrer quando é necessária a complementação da anestesia com sedação mais profunda ou anestesia geral. Estes foram os motivos que levaram à adoção da dupla punção como rotina do serviço, já que a técnica associa-se a menor incidência de falhas que a punção simples.

Foi estipulado em  $3 \text{ mg.Kg}^{-1}$  (BARDSLEY, *et al.* 1998) ou  $0,6 \text{ ml.kg}^{-1}$  o limite de segurança, da solução de bupivacaína racêmica a 0,5% ou MEE50% (S75-R25) a 0,5% ambas com epinefrina 1:200.000. A presença de epinefrina nesta concentração,  $5 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$ , diminui em um terço a absorção sistêmica (STOELTING, 1997), em decorrência de vasoconstrição no local da injeção, com menor velocidade de absorção da droga, fazendo com que ela permaneça mais tempo no local, em contato com as raízes nervosas (GOUVEIA & LABRUNIE, 2000).

Na literatura consultada não foi encontrado nenhum estudo que contemple a MEE50% para bloqueio do plexo braquial, sendo este trabalho inédito na literatura indexada no *Medline* e *Scielo*. Entretanto é possível comparar com outros estudos que utilizaram o enantiômero levógiro puro em situações semelhantes às deste. Em um trabalho em que se comparou bupivacaína racêmica e levógira a 0,5% no plexo braquial, não se constatou diferença na taxa de sucesso (COX, *et al.*, 1998).

Neste trabalho os dois grupos tiveram comportamentos semelhantes, sem diferença estatística significativa, tanto nos tempos de latência sensitiva total e motora total. Apenas a latência motora total média para o nervo ulnar foi maior no grupo L, com diferença estatística significativa. Entretanto, esta diferença média, de 3,5 minutos (3'30''), é clinicamente pouco relevante.

A latência de 12,5 minutos (12'30'') para o bloqueio sensitivo no bloqueio axilar com a levobupivacaína 0,5% de uma referência levantada (CREWS, 2002) corrobora o presente estudo, embora neste tenha sido utilizado o bloqueio duplo e MEE50% a 0,5% (S75-R25) com epinefrina 1:200.000, ficando em 7,55 minutos (7'33'').

Em outro estudo (D'AMBROSIO 2001), no plexo braquial, o tempo para início da cirurgia foi semelhante nos dois grupos, bupivacaína racêmica e levógira a 0,5%, corroborando com os resultados do presente estudo.

Estudos recentes sugerem que injeção intravascular e toxicidade sistêmica são mais comuns em técnicas de anestésias regionais periféricas (HORLOCKER 2002). Assim a busca por um anestésico local de ação prolongada, com menor potencial de toxicidade, efetivo bloqueio motor e sensitivo, mesmo comparado com anestésicos já consagrados pelo uso torna-se necessária, já que são conhecidas as reações potencialmente fatais nos incidentes com a bupivacaína racêmica (ALBRIGHT, 1979; CHANG, 2001). Os incidentes com a levobupivacaína também estão descritos (CREWS 2003), porém com toxicidade menor (CHANG, 2000; KOPACZ, 1999; HUANG, 1998; SALOMAKI, 2005; KHAN, 2003; PIROTTA, 2002).

Na avaliação dos parâmetros hemodinâmicos não houve diferença estatística significativa na frequência cardíaca e pressão arterial diastólica nos diversos momentos estudados. Entretanto, a pressão arterial sistólica demonstrou diferença estatística significativa, sendo mais elevada no grupo R, podendo-se supor que esta diferença decorreu de propriedade intrínseca da droga na formulação racêmica, já que os grupos foram demograficamente homogêneos, mas que há necessidade de pesquisa adicional para comprovar esta suposição.

Graf (GRAF, *et al.* 1997) demonstrou que há estereosseletividade dos enantiômeros da bupivacaína quanto ao tempo de condução atrioventricular, sendo a bupivacaína R(+) mais depressora, a ponto de produzir bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo Mobitz II em 75% dos corações isolados para o estudo enquanto nenhum ocorreu no grupo da bupivacaína S(-), apenas bloqueio tipo Mobitz I e em 8% dos corações estudados.

Chedid (CHEDID, *et al.* 2006) e colaboradores têm aprofundado o estudo dos efeitos da bupivacaína e seus enantiômeros a nível celular. Demonstraram a estereosseletividade da bupivacaína S(-) em aumentar a concentração do cálcio intracelular de células cardíacas isoladas por ativação de receptores de rianodina (RYR2) do sarcoplasma mais eficientemente que a bupivacaína R(+), isso faz com que haja menor depressão da fibra cardíaca.

Zapata-Sudo (ZAPATA-SUDO, *et al.* 2001) também demonstrou que há estereosseletividade para os enantiômeros da bupivacaína, em concentração de 10  $\mu$ M, verificou um aumento no intervalo PR e duração do QRS de 80% e 370%, respectivamente, com a bupivacaína R(+), e de 25% e 200% para a bupivacaína S(-). E atribuiu esta diferença ao bloqueio direto de canais de sódio e indiretamente ao bloqueio dos canais de potássio.

De maneira similar ao presente estudo, Trachez (TRACHEZ, *et al.* 2005) estudou a potência e toxicidade da mistura de enantiômeros na proporção de setenta e cinco por cento na forma de bupivacaína S(-) e vinte e cinco por cento na forma bupivacaína R(+), 75S(-): 25R(+), os enantiômeros puros, R(+) e S(-) e o racemato. Os resultados encontrados (tabela VII) colocam a mistura 75S:25R como mais segura que as demais, quanto à recuperação do músculo cardíaco e dose letal, além de efetiva quanto ao bloqueio motor. Os resultados corroboram com o presente trabalho quanto à efetividade, já que não foram testados a recuperação do músculo cardíaco e a dose letal, mas não houve nenhum sinal de toxicidade.

**Tabela VII – Potência e toxicidade da bupivacaína (TRACHEZ, *et al.* 2005).**

	RS (±)	75S : 25R	R(+)	S(-)
Bloqueio motor relativo à RS (±)	1,0	<b>1,0</b>	0,31	0,40
Dose letal (2 mg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	18,4	<b>39,9</b>	16,2	34,7
Recuperação do músculo cardíaco (%)	43	<b>75</b>	38	69

Casos têm sido descritos de ressuscitação com sucesso de injeções inadvertidas de bupivacaína S(-) endovenosas, sem repercussão hemodinâmica letal e sem seqüelas (KOPACZ, 1999; SALOMAKI, 2005), o mesmo ocorre quanto aos sinais de intoxicação do SNC que aparentemente são mais brandos e autolimitados (KHAN, 2003; PIROTTA, 2002).

## **6 CONCLUSÃO**

### **6.1. Quiralidade:**

A possibilidade de manipulação dos enantiômeros permite a seleção de características desejadas das drogas, buscando sempre uma efetividade maior com mínima toxicidade. A mistura com excesso enantiomérico de bupivacaína (S75:R25) empregada neste estudo parece apontar nesta direção. Mantiveram-se as características de efetividade sem caso aparente de toxicidade sistêmica.

### **6.2. Emprego do estimulador de nervo periférico:**

A certeza de localização do nervo periférico com proximidade suficiente para garantir a presença de anestésico local envolvendo o nervo é premissa para adequada avaliação da efetividade da solução anestésica. Ao mesmo tempo que se resguarda a integridade do nervo periférico, não necessitando o toque direto da agulha nesta estrutura, o que pode ocasionar trauma nervoso com lesão do nervo, esta podendo ser permanente.

### **6.3 O presente estudo:**

Neste estudo foram observados adequados bloqueios motor e sensitivo para a realização da cirurgia em ambos os grupos, com ausência de efeitos colaterais, e sinais de

toxicidade, sugerindo que as soluções são adequadas na anestesia do plexo braquial para cirurgia ortopédica.

O fato da menor toxicidade da MEE50% de bupivacaína (S75-R25) representa uma alternativa mais segura em relação à bupivacaína racêmica.

**Em resumo:**

- As 2 drogas tiveram comportamentos semelhantes:
  - Tempo de latência sensitiva e motora (eficácia):
    - Exceção quanto à latência motora do nervo ulnar de 14'15" *versus* 10'45", diferença de 3'30", que foi maior no grupo MEE50%.
    - Estatisticamente significativo, porém clinicamente de pouca relevância.
  - Parâmetros hemodinâmicos:
    - Exceção quanto à PA sistólica que foi maior no grupo racêmico.

A MEE50% de bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1: 200.000 é opção eficaz e segura para emprego na anestesia do membro superior, além de apresentar menor repercussão hemodinâmica.



## REFERÊNCIAS

ALBRIGHT, G.A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. **Anesthesiology**; 51: 285-287, 1979.

BARDSLEY, H.; GRISTWOOD, R.; BAKER, H.; WATSON, N.; NIMMO, W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**; 46: 245-9, 1998.

BORGEAT, A.; EKATODRAMIS, G.; DUMONT, C. An evaluation of the infraclavicular block via a modified approach of the Raj technique. **Anesth Analg**; Aug; 93(2): 436-41, 2001.

BROWN, L. D.; BRIDENBAUGH, L. D. - The Upper Extremity, Somatic Block, em: COUSINS, M.J.; BRIDENBAUGH, P.O. - **Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain**, third edition, New York, Lippincott - Raven, Philadelphia, pg. 363, 1997.

BURKE, D.; HENDERSON, D. J. Chirality: a blueprint for the future. **Br. J. Anaesth.** 88: 563-576, 2002.

CHAN, V. W. S.; PERLAS, A.; RAWSON, R. R. N.; ODUKOYA, O. - Ultrasound-Guided Supraclavicular Brachial Plexus Block. **Anesth Analg.** 97(5):1514-1517, 2003.

CHANG, D.H.; LADD, L.A.; WILSON, K.A. Tolerability of Large-Dose Intravenous Levobupivacaine in Sheep. **Anesth Analg**; 91:671-9, 2000.

CHEDID, N. G. B.; SUDO, R. T.; AGUIAR, M. I. S.; TRACHEZ, M. M.; MASUDA, M. O.; ZAPATA-SUDO, G. - Regulation of Intracellular Calcium by Bupivacaine Isomers in Cardiac Myocytes from Wistar Rats. **Anesth Analg.** 102(3):792-798, 2006.

COX, C.R.; CHECKETTS, M.R.; MACKENZIE, N. Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular Brachial Plexus Block. **Br J Anaesth**; 80: 594-598, 1998.

CREWS, J.C.; ROTHMAN, T.E. Seizure After Levobupivacaine for Interscalene Brachial Plexus Block. Case Report. **Anesth Analg**; 96:1188-90, 2003.

CREWS, J.C.; WELLER, R.S.; MOSS, J.; JAMES, R.L. Levobupivacaine for axillary brachial plexus block: a pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. **Anesth Analg**; 95(1):219-23, 2002.

D'AMBROSIO, A.; DE NEGRI, P.; DAMATO, A.; CAVALLUZZO, A.; BORGHI, B. S (-) bupivacaine (levobupivacaine) in peripheral blocks: preliminary results . **Minerva Anesthesiol**; 67 (9 Suppl 1):37-43, 2001.

DE ANDRES J., SALA-BLANCH, X. Peripheral Nerve Stimulation in the Practice of Brachial plexus Anesthesia: A Review. **Reg Anesth and Pain Med** Vol. 26, No. 5 2001; pp478-483.

DELFINO, J.; VALE, N. B.; MAGALHÃES FILHO, E. Comparação entre Bupivacaína Racêmica e Levógira a 0,5%. Estudo em Anestesia Peridural para Cirurgia de Varizes. **Rev Bras Anesthesiol**; 49: 1: 4 – 8, 1999a.

DELFINO, J.; PONTES, S.; GONDIM, D.; VALE, N. B. Estudo Comparativo entre a Bupivacaína 0,5% e Ropivacaína 0,5% Isobáricas na Anestesia Subaracnóidea para Cirurgia Ortopédica. **Rev Bras Anesthesiol**; 49: 3: 160 – 164, 1999b.

DELFINO, J.; VALE, N. B.; MAGALHÃES FILHO, E. Ropivacaína e Levobupivacaína a 0,45% Associadas a Opióides em Anestesia Peridural para Cesariana: Estudo Comparativo. **Rev Bras Anesthesiol**; 49: 4: 244 – 248, 1999c.

DELFINO, J.; VALE N. B. 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 Anesthesiol**; 51: 6: 474 – 482, 2001a.

DELFINO, J.; VALE, N. B. Anestesia Subaracnóidea com Ropivacaína ou Levobupivacaína Isobáricas a 0,5%, em Cirurgias de Membros Inferiores. **Rev Bras Anesthesiol**; 51: 2: 91 – 97, 2001b.

DENSON, D.; BEHBEHANI, M.; GREGG, R. Enantiomer specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. **Reg Anesth**; 17: 331–6, 1992.

DENSON, D. D.; BEHBEHANI, M. M.; GREGG, R. V. Effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine at the nucleus tractus solitarius in the conscious rat. **Reg Anesth**; 15: 76-80, 1990.

DENSON, D. D.; BEHBEHANI, M. M.; GREGG, R.V. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. **Reg Anesth**; 17: 311-16, 1992.

FOSTER, R. H.; MARKHAM, A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Review. **Drugs**; Mar; 59(3):551-79, 2000.

GEIER, K.O. - Técnica da Perda de Resistência: Novo Paradigma no Bloqueio Braquial Contínuo Por Via Interscalênica? **Rev Bras Anesthesiol**. v.54. (Supl 33), 2004.

GOUVEIA, M.A.; LABRUNIE, G. Fatores que Influenciam o Bloqueio Peridural, em: Vale N, Delfino J - **Anestesia Peridural: Atualização e Perspectiva**; São Paulo, Editora Atheneu; 117-126, 2000.

GRAF, B. M.; MARTIN, E. - Stereoisomers in anaesthesia. Theoretical basis and clinical relevance. **Der Anaesthetist**. 47:172–183, 1998.

GRAF, B. M.; MARTIN, E.; BOSNJAK, Z, J.; *et al.* Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. **Anesthesiology**; 86: 410-19, 1997.

GRISTWOOD, R.; BARDSLEY, H.; BAKER, H.; DICKENS, J. Reduced cardiotoxicity of levobupivacaine compared with racemic bupivacaine (Marcaine): new clinical evidence. **Exp Opin Invest Drugs**; 3: 1209–12, 1994.

HADZIC, A. ; VLOKA, J.; HADZIC, N; THYS, D.; SANTOS, A. Nerve Stimulators Used for Peripheral Nerve Blocks Vary in Their Electrical Characteristics **.Anesthesiology**, V 98, 4, 2003.

HEATH, M. Deaths after intravenous regional anesthesia. **BMJ**; 285: 913–4, 1982.

HORLOCKER, T.T.; WEDEL, D.J. Local Anesthetic Toxicity-Does Product Labeling Reflect Actual Risk? **Reg Anesth and Pain Med**; 27, No: 562-567, 2002.

HUANG, Y.F.; PRYOR, M.E.; MATHER, L.E.; VEERING B.T. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous bupivacaine and levobupivacaine in sheep. **Anesth Analg**; 86: 797-804, 1998.

IMBELLONI, L.E.; BEATO, L.; CORDEIRO, J.A.- Comparacao das Tecnicas Transarterial e de Estimulacao de Multiplos Nervos para Bloqueio do Plexo Braquial por Via Axilar usando Lidocaina com Epinefrina. **Rev Bras Anesthesiol**, 55(1):40-49, 2005.

IMBELLONI, L.E.; VIEIRA, E.M.; BEATO, L.; SPERNI, F. Raquianestesia com a Mistura Enantiomérica de Bupivacaína a 0,5% Isobárica (S75-R25) em Crianças com Idades de 1 a 5 Anos para Cirurgia Ambulatorial. **Rev Bras Anesthesiol**; 52: 3: 286 -293, 2002.

JANZEN, P.R.; VIPOND, A.J.; BUSH, D.J.; HOPKINS, P.M. A comparison of 1% prilocaine with 0.5% ropivacaine for outpatient-based surgery under axillary brachial plexus block. **Anesth Analg**. Jul; 93(1): 187-91, 2001.

KLAASTAD, O.; SMITH H. J.; SMEDBY, O.; ET AL. - A novel infraclavicular brachial plexus block: the lateral and sagittal technique, developed by magnetic resonance imaging studies. **Anesth Analg**;98:252–6, 2004.

KLAASTAD, O.; SMEDBY, O.; KJELSTRUP, T.; SMITH, H. - The Vertical Infraclavicular Brachial Plexus Block: A Simulation Study Using Magnetic Resonance Imaging. **Anesth Analg**;101(1):273-278, 2005.

KOPACZ, D.J.; ALLEN, H.W. Accidental intravenous levobupivacaine. **Anesth Analg** 89:1027-9, 1999.

MAZOIT, J.; BOICO, O.; SAMII, K. Myocardial uptake of bupivacaine. II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in isolated perfused rabbit heart. **Anesth Analg**; 77: 477–82, 1993.

MCLEOD, G. A.; BURKE, D. Levobupivacaine. **Anaesthesia**; April; Vol 56(4): pp 331-341, 2001.

MESECAR, A.D.; KOSHLAND, D. E. A new model for protein stereospecificity. **Nature**; 403: 614–5, 2000.

NAKAMURA, G.; CASTIGLIA, Y. M. M.; NASCIMENTO JÚNIOR, P.; RUGOLLO, L. M. S. S. Bupivacaína, Ropivacaína e Levobupivacaína em Analgesia e Anestesia de Parto. Repercussões Materno-Fetais. **Rev Bras Anesthesiol**; 50: 2: 105 – 111, 2000.

NEAL, J.M.; HEBL, J. R.; GERANCHER, J. C.; HOGAN, Q. H. Brachial plexus anesthesia: Essentials of our current understanding. **Reg Anesth & Pain Medicine**;27, 4, 402-428, 2002.

NETTER, F. H. **Interactive Atlas of Human Anatomy**. Editors Dalley, A. F.; Myers, A. F. Ciba Medical Education & Publications, 1995.

NISHIYAMA, M.; NAGANUMA, K.; AMAKI, Y. - A New Approach for Brachial Plexus Block Under Fluoroscopic Guidance. **Anesth Analg**; 88(1):91-97, January 1999

PARTRIDGE, B. L.; BENIRSCHKE, K.. Functional anatomy of the brachial plexus sheath: implications for anesthesia. **Anesthesiology** ;66:743-747, 1987.

PERRIS, T. M.; WATT, J. M. - The road to success: A review of 1000 axillary brachial plexus blocks. **Anaesthesia**; 58(12):1220-1224, 2003

PIROTTA, D.; SPRIGGE, J. Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaína. Case Report. **Anaesthesia**, 57, pg 1187-1189, 2002.

SALA-BLANCH, X.; DE ANDRES, J. - Image-guided techniques for peripheral nerve blocks. **Current Opinion in Anaesthesiology**. 17(5):409-415, 2004.

SALOMAKI, T.E.; LAURILA, P. A.; VILLE, J. - Successful Resuscitation after Cardiovascular Collapse following Accidental Intravenous Infusion of Levobupivacaine during General Anesthesia. **Anesthesiology**; 103:1095–6, 2005.

SATO, R. T. C. - Injeção intravascular acidental de ropivacaína em bloqueio peridural. Relato de Caso. **Rev Bras Anesthesiol**; 51. p.168 – 168 (Supl), 2001.

SATO, R. T. C. - Injeção intravascular acidental de ropivacaína em bloqueio peridural. Relato de caso. **Rev Bras Anesthesiol**; 53. (Supl), 2003.

SATO, R. T. C. - Raquianestesia Total após Bloqueio do Plexo Braquial pela Via Interescalênica. Relato de Caso. **Rev Bras Anesthesiol**; 50: 3: 246 – 247, 2000.

SATO, R. T. C., OTTOBONI, L. S. - Raquianestesia Total Após Bloqueio Peridural Na Vigência De Anestesia Geral Inalatória. Relato de Caso. **Rev Bras Anesthesiol**; 54. (Supl), 2004.

SIMONETTI, M. P. B. - Anestésicos Locais Espinhais Levógiros, em: Vale N, Delfino J - **Anestesia Peridural: Atualização e Perspectiva**, São Paulo, Editora Atheneu; 81-92, 2000.

SIMONETTI, M. P. B.; BATISTA, R. A.; FERREIRA, F. M. C. - Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. **Rev Bras Anesthesiol**; 48: 390-399, 1999.

SOARES, L. F.; HELAYEL, P. E.; CONCEIÇÃO, D. B.; OLIVEIRA FILHO, G. R. Bloqueio Peribulbar com a Associação da Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% e Lidocaína a 2%: Efeitos da Adição de Hialuronidase. **Rev Bras Anesthesiol**; 52: 4: 420 – 425, 2002.

STOELTING, R.K. **Prática Anestésica**, 1ª Ed. Porto Alegre, Editora Artes Médicas Sul: 109, 1997.

TANAKA, P.P.; SOUZA, R.O.; SALVALLAGIO, M.F.O. Estudo Comparativo entre a Bupivacaína a 0,5% e a Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em Anestesia Peridural em Pacientes Submetidos à Cirurgia Ortopédica de Membros Inferiores. **Rev Bras Anesthesiol**; 53: 3: 331 – 337, 2003.

THOMPSON, G. E.; RORIE, D. K. Functional anatomy of the brachial plexus sheaths. **Anesthesiology**; 59:117-122, 1983.

TRACHEZ, M. M.; ZAPATA-SUDO, G.; MOREIRA, O. R.; CHEDID, N. G. B.; RUSSO, V. F. T.; RUSSO, E. M. S.; SUDO, R. T. - Motor nerve blockade potency and toxicity of non-racemic bupivacaine in rats. **Acta Anaesthesiol Scand**. 49(1):66-71, 2005

VALE, N.; DELFINO, J. - Farmacologia dos Anestésicos Locais, em: Vale N, Delfino J - **Anestesia Peridural: Atualização e Perspectiva**, São Paulo, Editora Atheneu; 41-64, 2000.

VANHOUTTE, F.; VEREECKE, J.; VERBEKE, N.; *et al*. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. **British Journal of Pharmacology**; 103: 1275-81, 1991.

ZAPATA-SUDO, G.; TRACHEZ, M.; SUDO, R.T.; NELSON, T. E. - Is Comparative Cardiotoxicity of S(-) and R(+) Bupivacaine Related to Enantiomer-Selective Inhibition of L-Type Ca<sup>2+</sup> Channels? **Anesth Analg**, 92(2):496-501, 2001.

## **NORMATIVAS ADOTADAS**

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas . NBR 14724 de Jul 2001, disponível:  
<http://www.cenpro.feb.unesp.br/download/NBR14724-2001.pdf> Acessado em 01 jan 2006.

## APÊNDICE - A

### Apresentações deste trabalho

SATO, R. A comparative study of 0.5% racemic bupivacaine versus 0.5% bupivacaine enantiomeric mixture (S75-R25) in brachial plexus blockade for orthopedic surgery. **American Society of Regional Anesthesia & Pain Medicine, Poster of Annual Fall Pain Meeting & Workshops**, Pointe Hilton, Squaw Peak Resort, Phoenix, AZ. November 11-14, 2004.

SATO, R. T. C.; PORSANI, D. F.; AMARAL, A. G. V.; SCHULZ JR, O. V.; CARSTENS, A. M. G. - 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. **Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Tema livre do 51º Congresso Brasileiro de Anestesiologia**, Estação Embratel Convention Center, Curitiba - PR, Novembro de 2004.

SATO, R. T. C. - 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. **Criança 2005, Simpósio Satélite do 2º Congresso Internacional de Especialidades Pediátricas**, Estação Embratel Convention Center, Curitiba - PR, 27 a 30 de Agosto de 2005.

SATO, R. T. C. - 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. **Simpósio Cristália**, Hotel Copas Verdes, Cascavel - PR, 27 a 30 de Outubro de 2005.

SATO, R. T. C. - 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. **Simpósio Cristália**, Royal Rio Palace Hotel. Rua Duvivier, 82 – Copacabana – Rio de Janeiro, 17 de agosto de 2007.

### **Publicações deste trabalho**

SATO, R. A comparative study of 0.5% racemic bupivacaine versus 0.5% bupivacaine enantiomeric mixture (S75-R25) in brachial plexus blockade for orthopedic surgery. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, Vol 30, No 1 (January–February); 108–112, 2005.

SATO, R. T. C.; PORSANI, D. F.; AMARAL, A. G. V.; SCHULZ JR, O. V.; CARSTENS, A. M. G. - 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**; 55 (2):165 - 174, 2005.

SATO, R. T. C - 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. Carta ao Editor. **Rev Bras Anesthesiol**; 56 (5):556 - 559, 2006.



## APÊNDICE - B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Eu, \_\_\_\_\_  
, RG \_\_\_\_\_, abaixo qualificado, DECLARO para fins de participação em pesquisa, na condição de pessoa em que será aplicada a pesquisa ou responsável por menor que vai participar (sujeito objeto da pesquisa/representante legal do sujeito objeto da pesquisa), que fui devidamente esclarecido do Projeto de Pesquisa intitulado:

**Bupivacaína Racêmica a 0,5% e Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% no Bloqueio do Plexo Braquial para Cirurgia Ortopédica. Um estudo Comparativo.**

Desenvolvido pelo Dr. Roberto Tsuneo Cervato Sato para a pesquisa do Curso de Mestrado em Tecnologia em Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, quanto aos seguintes aspectos:

a) JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA:

**Este estudo pretende comparar duas drogas anestésicas quanto a eficácia, ou seja, quantos minutos se leva para que o braço fique anestesiado.**

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% (Novabupi®) **comparada** à bupivacaína racêmica a 0,5% (Neocaina®) no bloqueio do plexo braquial em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de membros superiores. Em relação ao tempo de **latência sensitiva e motora** para instalação completa do bloqueio anestésico. São duas drogas já empregadas rotineiramente e comercialmente disponíveis após liberação pelo ministério da saúde ao cumprir todos os requisitos legais e testes de segurança.

b) DESCONFORTOS E RISCOS POSSÍVEIS E OS BENEFÍCIOS ESPERADOS:

**A aplicação da anestesia é feita com a introdução de uma agulha na região do pescoço e axila, semelhante quando se coloca um soro. Os efeitos colaterais são raros e se ocorrerem serão tratados sem perigo adicional.**

**Os benefícios incluem melhor recuperação, melhor nível de dor, menor índice de vômitos, alta mais cedo e redução do preço da anestesia e analgesia.**

A aplicação da anestesia necessita da punção com agulha, semelhante à introdução de agulha para soro. Os possíveis riscos incluem a injeção intravascular, intratecal, peridural, pneumotórax. Intercorrências raras, e conduzidas adequadamente acarreta nenhum prejuízo ao paciente.

Os benefícios incluem melhor recuperação, analgesia pós-operatória menor índice de náuseas e vômitos, alta precoce, diminuição do consumo de drogas analgésicas, redução do custo da internação, satisfação do paciente.

#### **c) MÉTODOS ALTERNATIVOS EXISTENTES:**

##### **Anestesia geral**

#### **d) FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA COM SEUS DEVIDOS RESPONSÁVEIS:**

**O responsável pela pesquisa, o Dr. Roberto Tsuneo Cervato Sato, e sua equipe de anestesia visitarão o paciente a cada 6 horas no primeiro dia, para verificar se está tudo bem. Quando o paciente for para casa pode a qualquer momento tirar dúvidas pelos telefones 0\*\*41 271-3055 / 271-3032. Durante a anestesia o paciente estará sob cuidado direto do anestesista.**

O responsável pela pesquisa, o Dr. Roberto Tsuneo Cervato Sato, e sua equipe de anestesia ficam encarregados de a cada 6 horas, nas 24 horas que se seguem ao ato anestésico, avaliar o paciente. Após a alta hospitalar o serviço de anestesia, e o anestesista responsável, podem ser contatados pelos telefones 0\*\*41 271-3055 / 271-3032. No intra-operatório o paciente fica sob cuidado direto do anestesista e no pós-operatório imediato, enquanto na sala de recuperação, também estará sob supervisão direta do anestesista responsável.

#### **e) GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS ANTES E DURANTE O CURSO DA PESQUISA, SOBRE A METODOLOGIA, COM INFORMAÇÃO PRÉVIA SOBRE A POSSIBILIDADE DE INCLUSÃO EM GRUPO DE CONTROLE OU NÃO:**

**Enquanto internado o paciente ficara sob vigilância do serviço de anestesiologia e dispõe de atenção para eventual esclarecimento adicional ou necessidade de intervenção. Qualquer esclarecimento adicional pode ser obtido pelos telefones 0\*\*41 271-3055 / 271-3032.**

f) LIBERDADE DE SE RECUSAR A PARTICIPAR OU RETIRAR SEU CONSENTIMENTO, EM QUALQUER FASE DA PESQUISA, SEM PENALIZAÇÃO ALGUMA E SEM PREJUÍZO AO SEU CUIDADO:

**O paciente tem a liberdade de a qualquer momento solicitar o afastamento da pesquisa, ou recusar-se a participar do estudo sem prejuízo algum ou retaliação.**

g) GARANTIA DE SIGILO QUANTO AOS DADOS CONFIDENCIAIS ENVOLVIDOS NA PESQUISA, ASSEGURANDO-LHE ABSOLUTA PRIVACIDADE:

**As informações obtidas do paciente serão usadas estritamente para a pesquisa e não serão divulgadas para outra finalidade.**

O paciente tem assegurada o direito a privacidade e a confidencialidade dos dados da pesquisa. Sendo eles para emprego estritamente científico e divulgado apenas aos pesquisadores.

h) FORMAS DE INDENIZAÇÃO DIANTE DOS EVENTUAIS DANOS DECORRENTES DA PESQUISA:

**O paciente tem direito a solicitar amparo financeiro, por meio de indenização, por vias legais se se sentir lesado. Assim como em qualquer ato medico-cirurgico fora desta pesquisa.**

**DECLARO**, outrossim, que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me (nos) foi explicado, consinto voluntariamente (em participar/que meu dependente legal participe) desta pesquisa.

Curitiba, \_\_ de \_\_\_\_\_ de 2004.

## APÊNDICE - C

### QUALIFICAÇÃO DO DECLARANTE:

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Objeto da Pesquisa (Nome):.....

RG:.....Data de nascimento:..... / ..... / ..... Sexo: M ( ) F ( )

Endereço: ..... n° ..... Apto: .....

Bairro:.....Cidade:.....Cep:.....Tel.:.....

---

Assinatura do Declarante

Representante legal:.....

Natureza da Representação:

RG:..... Data de nascimento:...../...../..... Sexo: M ( ) F ( )

Endereço:.....n°.....Apto:.....

Bairro:..... Cidade:.....Cep:.....Tel.:.....

---

Assinatura do Declarante

## **APÊNDICE - D**

### **DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR:**

DECLARO, para fins de realização de pesquisa, ter elaborado este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), cumprindo todas as exigências contidas nas alíneas acima listadas e que obtive, de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima qualificado para a realização desta pesquisa.

Curitiba, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2004.

---

**Roberto Tsuneo Cervato Sato**

**Assinatura do Pesquisador**

## **APÊNDICE - E**

### **PUBLICAÇÕES NA REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA**

# 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 \*

## Comparative Study of 0.5% Racemic Bupivacaine Versus Enantiomeric Mixture (S75-R25) of 0.5% Bupivacaine in Brachial Plexus Block for Orthopedic Surgery

Roberto Tsuneo Cervato Sato <sup>1</sup>; Douglas Flávio Porsani, TSA <sup>2</sup>; Antônio Garibaldi Viera do Amaral, TSA <sup>3</sup>; Oscar Vilmar Schulz Júnior <sup>4</sup>; Ângelo Manoel Grande Carstens <sup>5</sup>

### RESUMO

Sato RTC, Porsani DF, Amaral AGV, Schulz Jr OV, Carstens AMG - 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

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Com a finalidade de encontrar uma droga mais segura que a bupivacaína racêmica, vários estudos foram realizados com seus isômeros. Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da mistura com excesso enantiomérico de 50% (MEE50%) de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% comparada a da bupivacaína racêmica a 0,5% no bloqueio do plexo braquial, em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de membros superiores.

**MÉTODO:** Participaram deste estudo, aleatório e duplamente encoberto, 40 pacientes, com idade entre 18 e 90 anos, estado físico ASA I e II, submetidos à cirurgia ortopédica de membros superiores, distribuídos em dois grupos: Grupo R, que recebeu a solução de bupivacaína racêmica a 0,5%, e Grupo L, que recebeu a solução da mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5%, ambas com epinefrina 1:200.000 e num volume de 0,6 mL.kg<sup>-1</sup> (3 mg.kg<sup>-1</sup>), limitados a 40 mL. Foram investigadas as características motoras e/ou sensoriais de cada nervo envolvido (nervos musculocutâneo, radial, mediano, ulnar e cutâneo medial do antebraço), bem como a incidência de efeitos colaterais.

**RESULTADOS:** Não houve diferença estatística significativa em relação aos aspectos demográficos. Os parâmetros hemodinâmicos foram semelhantes entre os grupos, mas a pressão arterial sistólica foi maior no Grupo R. Não houve diferença significativa em relação ao tempo necessário para

atingir a maior intensidade dos bloqueios motor e sensitivo. Com uma exceção, a latência do bloqueio motor do grupo muscular innervado pelo n. ulnar foi maior no Grupo L (10,75 versus 14,25 minutos).

**CONCLUSÕES:** Em ambos os grupos foram observados adequados bloqueios motor e sensitivo para a realização da cirurgia, com poucos efeitos colaterais, sugerindo que a mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% com epinefrina é segura e efetiva para o bloqueio do plexo braquial para cirurgia ortopédica de membro superior.

**Unitermos:** ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína, mistura com excesso enantiomérico de 50%; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: bloqueio de plexo braquial

### SUMMARY

Sato RTC, Porsani DF, Amaral AGV, Schulz Jr OV, Carstens AMG - Comparative Study of Racemic Bupivacaine Versus 0.5% Enantiomeric Mixture (S75-R25) of 0.5% Bupivacaine in Brachial Plexus Block for Orthopedic Surgery

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Several studies were performed with bupivacaine isomers in the attempt to find a safer drug than racemic bupivacaine. This study aimed at evaluating the efficacy of 0.5% bupivacaine enantiomeric mixture (MEE50%) as compared to 0.5% racemic bupivacaine in brachial plexus block for upper limb orthopedic surgery.

**METHODS:** Participated of this randomized double-blind study 40 patients aged 18 to 90 years, physical status ASA I and II, submitted to upper limb orthopedic surgeries, who were divided in two groups: Group R received 0.5% racemic bupivacaine; and Group L received 0.5% enantiomeric mixture (S75-R25) of bupivacaine both with 1:200,000 epinephrine, in a volume of 0.6 mL.kg<sup>-1</sup> (3 mg.kg<sup>-1</sup>), limited to 40 mL. Motor and/or sensory characteristics of each nerve involved (musculocutaneous, radial, median, ulnar and medial cutaneous nerve of forearm), as well as the incidence of side effects were evaluated.

**RESULTS:** There were no statistical differences in demographics. Hemodynamic parameters were similar between groups but systolic pressure was higher for Group R. There were no statistically significant differences in time to reach the greatest intensity of sensory and motor blocks. With one exception, the onset of motor block within the muscles innervated by the ulnar nerve was longer for Group L (10.75 versus 14.25 minutes).

**CONCLUSIONS:** There were adequate sensory and motor blocks in both groups, with few side effects, suggesting that the 0.5% enantiomeric mixture (S75-R25) of bupivacaine with epinephrine is safe and effective for brachial plexus block of upper limb orthopedic surgeries.

**Key Words:** ANESTHETICS, Local: bupivacaine, 50% enantiomeric mixture; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: brachial plexus block

\* Recebido do (Received from) CET do Hospital Universitário Cajuru da Universidade Católica do Paraná (UCPR), Curitiba, PR

1. Preceptor do CET do Hospital Universitário Cajuru PUCPR - MEC/SBA

2. Responsável pelo CET do Hospital Universitário Cajuru PUCPR - MEC/SBA

3. Co-responsável pelo CET do Hospital Universitário Cajuru PUCPR - MEC/SBA

4. ME<sub>2</sub> do CET do Hospital Universitário Cajuru PUCPR - MEC/SBA

5. ME<sub>1</sub> do CET do Hospital Universitário Cajuru PUCPR - MEC/SBA

Apresentado (Submitted) em 07 de julho de 2004

Aceito (Accepted) para publicação em 17 de dezembro de 2004

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Roberto Tsuneo Cervato Sato

Rua Rubens Santos Costa, 32/1302 Cristo Rei

80050-500 Curitiba, PR

E-mail: robertosato@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

## INTRODUÇÃO

Durante várias décadas, a bupivacaína tem sido usada com sucesso na anestesia regional para procedimentos de longa duração, proporcionando excelente anestesia sensitiva. No entanto, alguns inesperados acidentes com seu uso clínico estimularam a busca por alternativas mais seguras, no que diz respeito a complicações cardiovasculares, bem como toxicidade no sistema nervoso central (SNC) <sup>1</sup>. A bupivacaína é constituída de uma mistura equimolar entre dois enantiômeros: R(+) e S(-) bupivacaína <sup>2</sup>. Partindo-se dos isômeros purificados da molécula do anestésico local, pode-se manipular a relação enantiomérica de um composto racêmico. Com este artifício, contribui-se para sua eficácia e diminuição de sua toxicidade potencial, com elevação do índice terapêutico <sup>3,4</sup>. Este estudo teve por objetivo a comparação entre a mistura com excesso enantiomérico de 50% (MEE50%) de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% e a bupivacaína racêmica a 0,5%, no bloqueio de plexo braquial, para procedimentos ortopédicos em membros superiores.

## MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cajuru - PUCPR, participaram do estudo, aleatório e duplamente encoberto, 40 pacientes, com idade entre 18 e 90 anos, estado físico ASA I e II, submetidos à cirurgia ortopédica de membros superiores. Foram excluídos pacientes portadores de neuropatia periférica, reação de hipersensibilidade à bupivacaína, septicemia, deformidades da anatomia na região cervical, obesidade mórbida e doença pulmonar com redução de volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) maior que 25%.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos iguais de acordo com o anestésico local administrado: Grupo L - pacientes que receberam MEE50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5%; e grupo R - pacientes que receberam a bupivacaína racêmica a 0,5%, ambas com epinefrina 1:200.000. Receberam a visita pré-anestésica na noite anterior à cirurgia, na qual foram avaliadas suas condições físicas e solicitadas as autorizações para participação no estudo. Na manhã seguinte, na sala de cirurgia, após anestesia local com 2 mL de lidocaína a 1%, os pacientes foram submetidos à venóclise com cateter 20G ou 18G. A monitorização constou de cardioscopia na derivação D<sub>II</sub>, pressão arterial por método não-invasivo e oximetria de pulso. Todos os pacientes receberam oxigênio sob máscara facial (8 L.min<sup>-1</sup>), midazolam (2 mg) e fentanil (50 µg), por via venosa.

Foi empregada a técnica da dupla punção <sup>5</sup>, interescalênica <sup>6</sup> e axilar <sup>5</sup>. A punção interescalênica (no nível da cartilagem cricóide) foi realizada com o paciente na posição supina, com a cabeça voltada para o lado contralateral à punção e o braço posicionado paralelo ao tronco, precedida por anti-sepsia e colocação de campos cirúrgicos para infiltração da pele e tecido celular subcutâneo com 1 mL da solução a ser empregada. O local de injeção foi identificado com auxílio do estímulo

de nervo periférico (Stimuplex<sup>®</sup>) com agulha A50, ajustado em 1 mA inicialmente com frequência de 2 Hz, reduzido até 0,4 mA com manutenção do estímulo muscular da fração nervosa correspondente, após a identificação foi injetado metade do volume proposto.

A punção axilar foi realizada logo a seguir com o paciente na mesma posição, a não ser o braço que ficou perpendicular ao tronco, expondo o cavo axilar. O local de punção teve como referência a palpação da artéria axilar, o mais proximal possível. Seguiram-se os mesmos procedimentos do bloqueio interescalênico com injeção da segunda metade do volume proposto, sempre com aspiração negativa para sangue ou líquido, este na punção interescalênica.

A estimulação dos nervos periféricos deveria obter 4 respostas musculares diferentes, correspondentes aos nervos radial, extensão do cotovelo; musculocutâneo, flexão do cotovelo; mediano, flexão do punho e ulnar, adução do polegar; se não na punção interescalênica na axilar. Durante o procedimento cirúrgico, permitiu-se a administração de doses fracionadas de midazolam, por via venosa, para sedação. O volume total do anestésico empregado foi definido como 0,6 mL.kg<sup>-1</sup> (3 mg.kg<sup>-1</sup>), limitados a 40 mL, sendo empregada a metade em cada local de punção.

O momento zero (0) foi definido como imediatamente antes das punções. Os momentos 5, 10, 15, 20, 25 e 30 corresponderam ao tempo em minutos após a punção axilar. Nestes momentos foram avaliados a frequência cardíaca, a pressão arterial e os bloqueios sensitivo e motor.

A avaliação do bloqueio motor <sup>7,8</sup> teve com protocolo a contração muscular, semelhante à neuroestimulação. Foi solicitado aos pacientes estenderem o cotovelo, avaliação do bloqueio do nervo radial; fletirem o cotovelo, nervo musculocutâneo; fletirem o punho, nervo mediano e aduzirem o polegar, nervo ulnar. O grau de bloqueio motor foi definido como zero (0), quando não havia bloqueio, um (1), quando havia bloqueio parcial e dois (2), quando o bloqueio era total.

A avaliação do bloqueio sensitivo <sup>7,8</sup> teve com protocolo o estímulo doloroso com uma agulha 14 x 8 nas áreas referentes à inervação cutânea correspondente. Foram estimuladas as áreas, com questionamento e observação *do facies* dos pacientes. Na região dorsal entre o 1º e 2º metacarpo foi feita a avaliação do bloqueio do nervo radial; na região lateral do antebraço, do nervo musculocutâneo; na região ventral do 2º metacarpo, do nervo mediano; na região medial do antebraço, do nervo cutâneo medial do antebraço e na região hipotenar, do nervo ulnar. O grau de bloqueio sensitivo foi definido como zero (0), quando a sensibilidade era normal, um (1), quando havia perda parcial da sensibilidade e dois (2), quando havia anestesia cirúrgica.

Foram anotadas todas as complicações e intercorrências <sup>9</sup> ocorridas em todo o período de acompanhamento, assim definidas: Mediatas - abalos musculares, *tinitus*, sonolência, agitação psicomotora, disritmia cardíaca, convulsão, diminuição da pressão arterial sistólica maior que 30% da inicial, frequência cardíaca menor que 50 bpm; Tardias (24 horas de pós-operatório) - dor no local da injeção, inflamação no local da injeção, áreas de anestesia e déficit motor. Para a com-



provação dos objetivos levantados no trabalho foram utilizados os testes paramétrico *t* de Student e não paramétricos *U* de *Mann-Whitney*, quando apropriados.

## RESULTADOS

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que concerne à idade, peso, altura, sexo e estado físico (Tabela I).

Tabela I - Dados Demográficos

	Grupo R (n = 20)	Grupo L (n = 20)
Idade (anos)		
Mediana	39,5	43,5
Mínima e máxima	18 - 69	18 - 90
Peso (kg)		
Média ± DP	73,40 ± 6,46	71,50 ± 7,72
Mínima e máxima	66 - 90	53 - 85
Altura (m)		
Média ± DP	1,70 ± 0,09	1,69 ± 0,08
Mínima e máxima	1,54 - 1,89	1,60 - 1,81
Sexo		
Masculino	13	13
Feminino	7	7
Estado Físico		
ASA I	15	13
ASA II	5	7

Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ )

A distribuição de cirurgias por grupo foi similar (Tabela II).

Tabela II - Distribuição de Cirurgias por Local de Intervenção

	Grupo R	Grupo L
Mão	6	5
Punho	7	7
Antebraço	6	6
Cotovelo	0	1
Braço	0	1

O volume total do anestésico local empregado assim como a duração da cirurgia não foram diferentes entre os grupos (Tabela III).

A pressão arterial sistólica foi mais elevada no grupo R, tendo diferença estatística significativa, e manteve o mesmo comportamento com a evolução da cirurgia. A pressão arterial diastólica evoluiu sem diferença estatística. Não houve caso de bradicardia ou hipotensão (Figuras 1, 2 e 3).

Tabela III - Volume Empregado e Duração da Cirurgia

	Grupo R (n=20)	Grupo L (n=20)
Volume (mL)		
Média ± DP	37,9 ± 3,34	38,5 ± 3,09
Mínima e máxima	30 - 40	30 - 40
Duração da cirurgia (min)		
Mediana	85	90
Mínima e máxima	60 - 240	60 - 150

Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ )

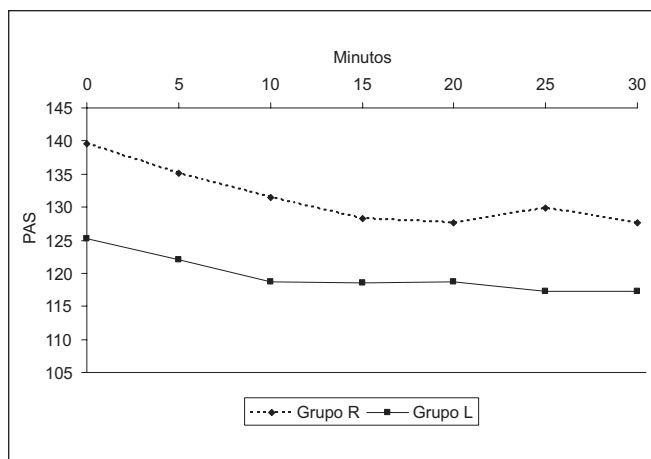


Figura 1 - Pressão Arterial Sistólica (mmHg), nos Diferentes Momentos dos Grupos Estudados

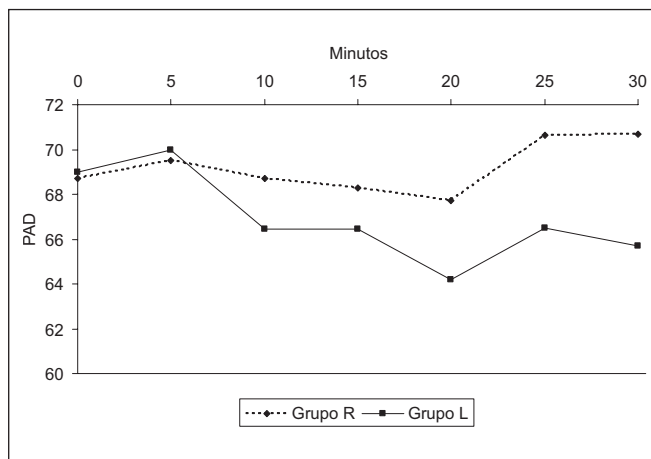


Figura 2 - Pressão Arterial Diastólica (mmHg), nos Diferentes Momentos dos Grupos Estudados

Não houve nenhum caso de falha total da anestesia, convencionalizada como ausência de bloqueio motor ou sensitivo total zero (0) no momento 30, em área de inervação correspondente. Todos os casos apresentaram bloqueio sensitivo ou motor de pelo menos um (1), no momento 5, em área de in-

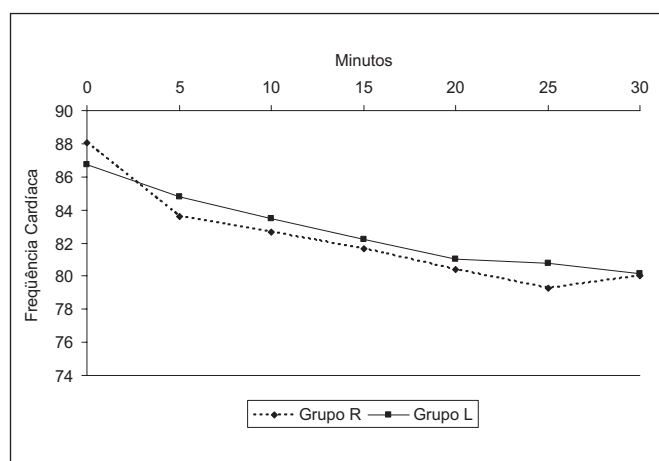


Figura 3 - Frequência Cardíaca (bpm), nos Diferentes Momentos dos Grupos Estudados

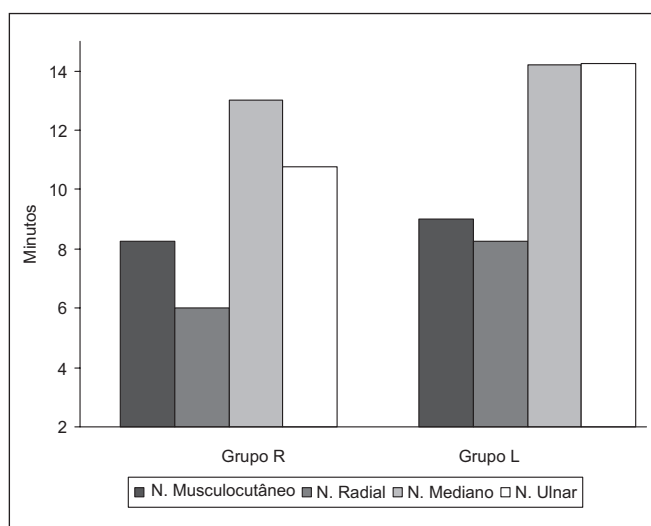


Figura 4 - Tempo Médio de Latência Motora para cada Nervo em ambos os Grupos

vação correspondente. O tempo de latência sensitiva e motora em cada área de inervação correspondente não resultou em diferença estatística significativa, com exceção da latência motora correspondente à área do nervo ulnar (Tabela IV e Figuras 4 e 5).

Tabela IV - Tempo Médio de Bloqueios Sensitivo e Motor Total (min)

	Grupo R (n = 20)	Grupo L (n = 20)
Bloqueio Sensitivo	N. Musculocutâneo	7,75
	N. Radial	7,5
	N. Mediano	9
	N. Ulnar	8,25
	N. Cutâneo medial do antebraço	6,75
Bloqueio Motor	N. Radial	6
	N. Musculocutâneo	8,25
	N. Mediano	13
	N. Ulnar*	10,75
		14,25

\* Houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ )

Quando se compara a evolução temporal de bloqueio sensitivo total nos dois grupos, verifica-se ausência de diferença estatística significativa (Figuras 6 e 7).

Quando se compara a evolução temporal do bloqueio motor total nos 2 grupos, verifica-se ausência de diferença estatística significativa, com exceção do bloqueio do nervo ulnar que foi maior no grupo L (Figuras 8 e 9).

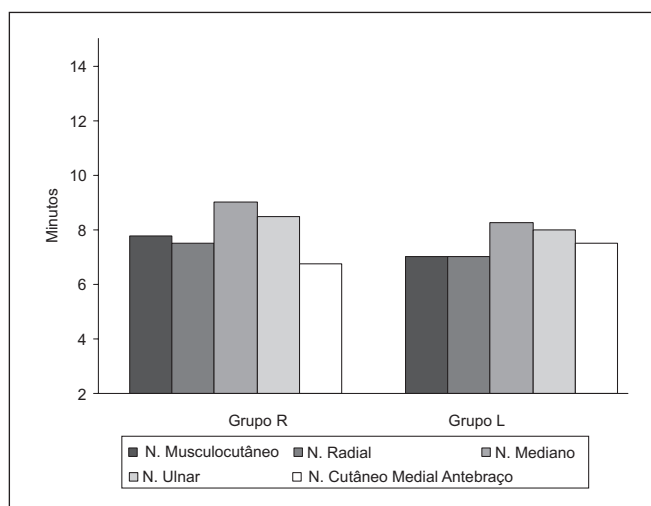


Figura 5 - Tempo Médio de Latência Sensitiva para cada Nervo em ambos os Grupos

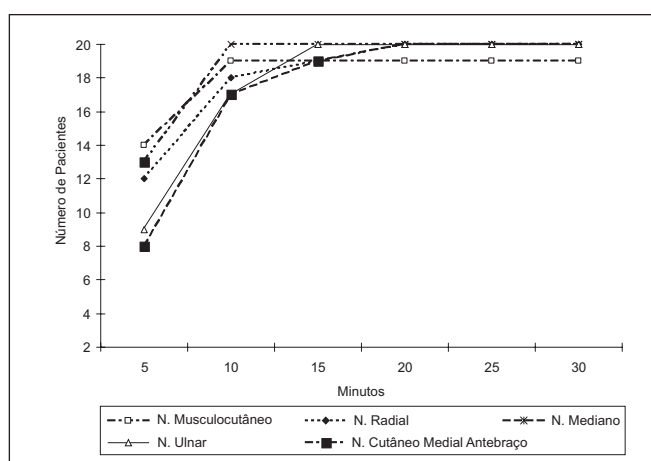


Figura 6 - Evolução do Bloqueio Sensitivo Total de cada Nervo Estudado, no Grupo R

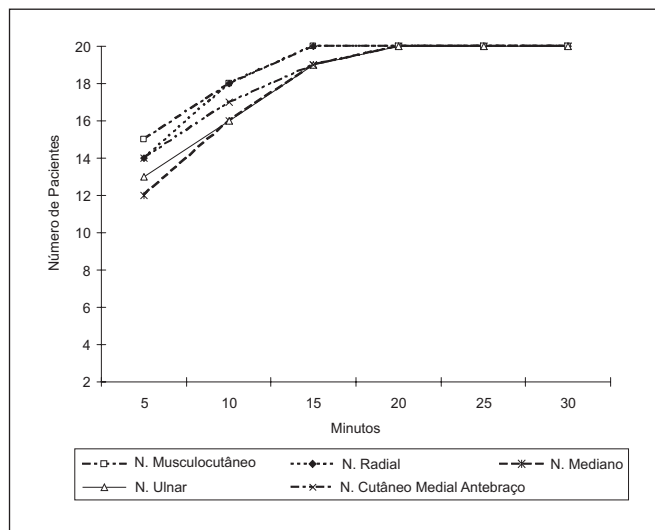


Figura 7 - Evolução do Bloqueio Sensitivo Total de cada Nervo Estudado, no Grupo L

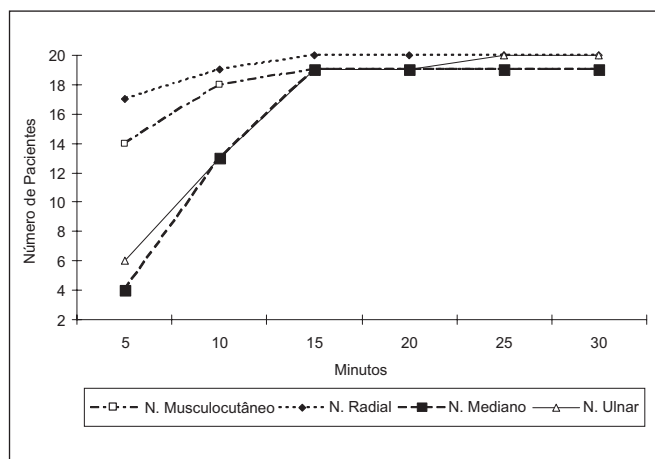


Figura 8 - Evolução do Bloqueio Motor Total de cada Nervo Estudado, no Grupo R

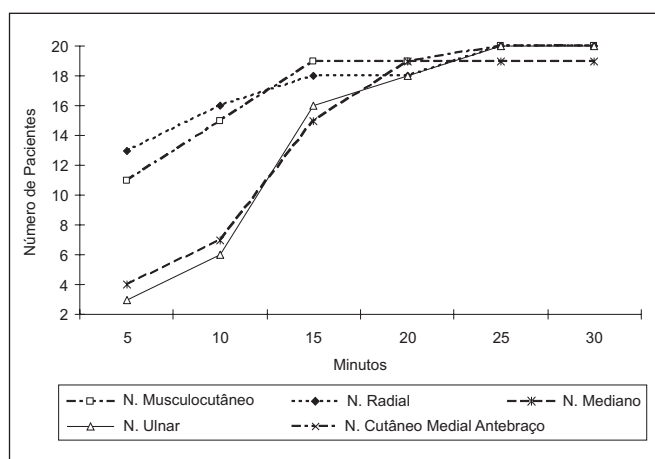


Figura 9 - Evolução do Bloqueio Motor Total de cada Nervo Estudado, no Grupo L

## DISCUSSÃO

O perfil de atendimento, no hospital onde o estudo foi desenvolvido, é de trauma o que pressupõe a necessidade de reduzir ao máximo a incidência de falhas dos bloqueios. Esta redução visa diminuir o risco de broncoaspiração de conteúdo gástrico que pode ocorrer quando é necessária a complementação do bloqueio com sedação profunda ou anestesia geral. Estes foram os motivos que levaram à adoção da dupla punção como rotina do serviço, já que a técnica associa-se à menor incidência de falhas que a punção simples <sup>5</sup>.

Foi estipulado em  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  <sup>10</sup> ou  $0,6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  como limite de segurança, da solução de bupivacaína racêmica a 0,5% ou MEE50% (S75-R25) a 0,5% ambas com epinefrina 1:200.000. A presença de epinefrina nesta concentração ( $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), diminui em torno de um terço a absorção sistêmica <sup>11</sup>, em decorrência de vasoconstrição no local da injeção, com menor velocidade de absorção da droga, fazendo com que ela permaneça mais tempo no local, em contato com as raízes nervosas <sup>12</sup>.

Na literatura consultada não foi encontrado nenhum estudo que contemple a MEE50% para bloqueio do plexo braquial. Em um trabalho em que se comparou bupivacaína racêmica e levógira a 0,5% no plexo braquial, não se constatou diferença no índice de sucesso <sup>13</sup>.

Neste trabalho os dois grupos tiveram comportamentos semelhantes, sem diferença estatística significativa, tanto nos tempos de latência sensitiva e motora total. Apenas a latência motora total média para o nervo ulnar foi maior no grupo L, com diferença estatística significativa. Entretanto, esta diferença média, de 3,5 minutos, é clinicamente pouco relevante.

A latência de 12,5 minutos para o bloqueio sensitivo no bloqueio axilar com a levobupivacaína a 0,5% de referência levantada <sup>14</sup> corrobora com este estudo, embora neste tenha sido utilizado o bloqueio duplo e MEE50% a 0,5% (S75-R25) com epinefrina 1:200.000, ficando em 7,55 minutos.

Em outro estudo <sup>15</sup>, no plexo braquial, o tempo para início da cirurgia foi semelhante nos dois grupos, bupivacaína racêmica e levógira a 0,5%, corroborando com os resultados deste estudo.

Estudos recentes sugerem que injeção intravascular e toxicidade sistêmica são mais comuns em técnicas de anestésias regionais periféricas <sup>16</sup>. Assim a busca por um anestésico local de ação prolongada, com menor potencial de toxicidade, efetivo bloqueios motor e sensitivo, mesmo comparado com anestésicos já consagrados pelo uso, torna-se necessária, já que são conhecidas as reações potencialmente fatais nos incidentes com a bupivacaína racêmica <sup>17</sup>. Os incidentes com a levobupivacaína também estão descritos <sup>18</sup>, porém com toxicidade menor <sup>19-22</sup>.

Na avaliação dos parâmetros hemodinâmicos não houve diferença estatística significativa na frequência cardíaca e pressão arterial diastólica nos diversos momentos estudados. Entretanto, a pressão arterial sistólica demonstrou diferença estatística significativa, sendo mais elevada no grupo R, o que leva a supor que esta diferença decorreu de proprie-

dade intrínseca da droga na formulação racêmica, já que os grupos foram demograficamente homogêneos - embora haja necessidade de pesquisa adicional para comprovar esta suposição.

Neste estudo foram observados adequados bloqueios motor e sensitivo para a realização da cirurgia em ambos os grupos, com ausência de efeitos colaterais, sugerindo que as soluções são adequadas na anestesia do plexo braquial para cirurgia ortopédica. Entretanto, devido à menor toxicidade da MEE50% de bupivacaína (S75-R25), ela representa uma alternativa mais segura em relação à bupivacaína racêmica.

### AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Cristália pelo fornecimento das soluções anestésicas utilizadas neste estudo.

## ***Comparative Study of 0.5% Racemic Bupivacaine Versus Enantiomeric Mixture (S75-R25) of 0.5% Bupivacaine in Brachial Plexus Block for Orthopedic Surgery***

Roberto Tsuneo Cervato Sato, M.D.; Douglas Flávio Porsani, TSA, M.D.; Antônio Garibaldi Vieira do Amaral, TSA, M.D.; Oscar Vilmar Schulz Júnior, M.D.; Ângelo Manoel Grande Carstens, M.D.

### INTRODUCTION

For many decades, bupivacaine has been successfully used for regional anesthesia in long procedures. However, some unexpected accidents have encouraged the search for safer alternatives in terms of cardiovascular complications and central nervous system (CNS) toxicity<sup>1</sup>. Bupivacaine is an equimolar mixture of two enantiomers: R(+) and S(-) bupivacaine<sup>2</sup>. From purified local anesthetic molecule isomers, it is possible to manipulate the enantiomeric ratio of a racemic compound. This contributes to its efficacy and decreases potential toxicity, so increasing the therapeutic index<sup>3,4</sup>. This study aimed at comparing 0.5% enantiomeric mixture (S75-R25) of bupivacaine and 0.5% racemic bupivacaine in brachial plexus block for orthopedic procedures on the upper limb.

### METHODS

After the Research Ethics Committee, Hospital Universitário Cajuru - PCUPR approval, participated of this randomized double-blind study 40 patients aged 18 to 90 years, physical status ASA I and II, submitted to orthopedic surgeries on the

upper limb. Exclusion criteria were peripheral neuropathy, hypersensitivity to bupivacaine, septicemia, cervical deformities, morbid obesity and pulmonary disease with above 25% decrease in forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second (FEV1).

Patients were distributed in two equal groups, according to the local anesthetic used: Group L - 0.5% enantiomeric mixture (S75-R25) of bupivacaine; and Group R - 0.5% racemic bupivacaine, both added of 1:200,000 epinephrine. Patients' physical conditions were evaluated the evening before surgery, when authorization to participate in the study was also given. Next morning in the operating room and after local anesthesia with 2 mL of 1% lidocaine, patients were submitted to venous cannulation with a 20G or 18G catheter. Monitoring consisted of cardioscopy on D<sub>II</sub> lead, noninvasive blood pressure and pulse oximetry. All patients received oxygen under mask at 8 L.min<sup>-1</sup> plus intravenous midazolam (2 mg) and fentanyl (50 µg).

The double puncture<sup>5</sup>, interscalene<sup>6</sup> and axillary<sup>5</sup> technique was used. After skin preparation and placement of surgical drapes for skin and subcutaneous infiltration with 1 mL of the solution of choice, interscalene puncture (at cryoid cartilage level) was performed with patients in the supine position with the head turned away from the puncture site and having the arms parallel to the body. Injection site was identified with the aid of peripheral nerve stimulator (Stimuplex®) with A50 needle, initially adjusted to 1 mA at the frequency of 2 Hz and decreased to 0.4 mA with maintenance of muscle contractions on the respective nerve territory. Half the proposed volume was injected after identification.

Axillary puncture was performed next, with patients in the same position, except for the arm which was abducted to expose the axillary cavity. The puncture site was chosen by palpating the axillary artery as proximally as possible. The same nerve location procedures were followed, and the second half of the proposed volume was injected, following negative aspiration of blood or CSF, the latter during interscalene puncture.

Peripheral nerve stimulation should obtain 4 different muscle responses, corresponding to radial nerve, elbow extension; musculocutaneous nerve, elbow flexion; median nerve, wrist flexion; and ulnar nerve, thumb adduction, either during interscalene or axillary puncture. Small boluses of intravenous midazolam were allowed during the procedure for sedation. Total anesthetic volume was 0.6 mL.kg<sup>-1</sup> (3 mg.kg<sup>-1</sup>), limited to 40 mL.

Moment zero (0) was that immediately before punctures. Moments 5, 10, 15, 20, 25 and 30 corresponded to time in minutes after axillary puncture. Heart rate, blood pressure and sensory and motor blocks were evaluated at the mentioned moments.

Motor block was evaluated by muscle contraction<sup>7,8</sup>, similar to neurostimulation. Patients were asked to extend the elbow for radial nerve block evaluation; to flex the elbow for musculocutaneous nerve block evaluation; to flex the wrist, for median nerve evaluation and to adduct thumb, for ulnar nerve evaluation. The degree of motor block was defined as 0

in the absence of motor block, 1 when there was partial block and 2 in the presence of total block.

Sensory block was evaluated by painful stimulation with 14 x 8 needle in the areas of corresponding cutaneous innervation<sup>7,8</sup>. Questioning the patient and observing his/her facies during painful stimuli were used to assess block effectiveness. Radial nerve block was assessed on the dorsum of the hand at the first metacarpal space; musculocutaneous nerve was assessed on the lateral aspect of the forearm; median nerve was assessed on the skin of the palmar aspect of the hand at the level of the 2<sup>nd</sup> metacarpus; medial cutaneous nerve of forearm was assessed on the medial aspect of the forearm, and the ulnar nerve was assessed on the hypotenar regional of the hand. The degree of sensory block was defined as 0, when sensitivity was normal, 1, when there was partial lack of sensitivity and 2, when there was surgical anesthesia.

All complications and intercurrents<sup>9</sup> observed throughout the follow up period were recorded and defined as: Early events - muscle shakes, tinnitus, sleepiness, psychomotor agitation, arrhythmia, seizure, systolic blood pressure decrease below 30% of baseline, heart rate below 50 bpm; or late events (24 hours postoperatively) - pain at the injection site, inflammation at the injection site, areas of anesthesia and motor deficit. Student's *t* test and Mann-Whitney U test were used for statistical comparisons between groups, as appropriate.

## RESULTS

There were no statistically significant differences between groups regarding demographic data (Table I).

Table I - Demographics Data

	Group R (n = 20)	Group L (n = 20)
Age (years)		
Median	39.5	43.5
Minimum & maximum	18 - 69	18 - 90
Weight (kg)		
Mean $\pm$ SD	73.40 $\pm$ 6.46	71.50 $\pm$ 7.72
Minimum & maximum	66 - 90	53 - 85
Height (m)		
Mean $\pm$ SD	1.70 $\pm$ 0.09	1.69 $\pm$ 0.08
Minimum & maximum	1.54 - 1.89	1.60 - 1.81
Gender		
Male	13	13
Female	7	7
Physical status		
ASA I	15	13
ASA II	5	7

There were no significant differences between groups ( $p < 0.05$ )

The distribution of surgical procedures between groups was similar (Table II).

Table II - Surgeries by Intervention Site

	Group R	Group L
Hand	6	5
Wrist	7	7
Forearm	6	6
Elbow	0	1
Arm	0	1

There were no differences between groups in total anesthetic volume and duration of surgery (Table III).

Table III - Anesthetic Volume and Surgery Duration

	Group R (n = 20)	Group L (n = 20)
Volume (mL)		
Mean $\pm$ SD	37.9 $\pm$ 3.34	38.5 $\pm$ 3.09
Minimum & maximum	30 - 40	30 - 40
Surgery duration (min)		
Median	85	90
Minimum & maximum	60 - 240	60 - 150

There were no significant differences between groups ( $p < 0.05$ )

Systolic blood pressure was significantly higher for Group R and maintained the same behavior throughout surgery. There has been no statistical difference in diastolic pressure. There were no bradycardia or hypotension (Figure 1, 2 and 3).

There were no complete anesthetic failures, defined as absence of motor block or total sensory block equal to 0 at moment 30, in the corresponding nerve distribution. All patients presented sensory or motor block of at least one (1) in moment 5, in the corresponding nerve distribution. The onset of sensory and motor blocks in each nerve distribution territory was not significantly different, except for the onset of motor of the ulnar nerve territory (Table IV and Figures 4 and 5).

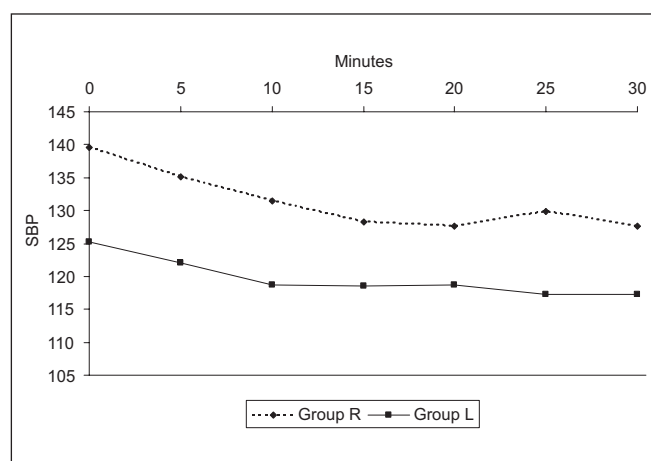


Figure 1 - Systolic Blood Pressure (mmHg), in Different Moments of Studied Groups

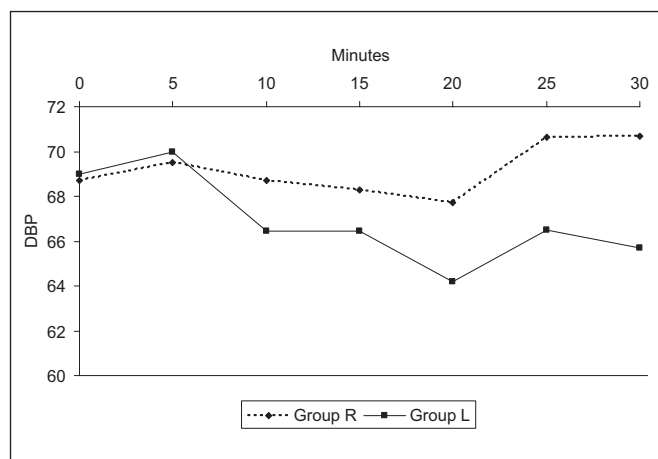


Figure 2 - Diastolic Blood Pressure (mmHg), in Different Moments of Studied Groups

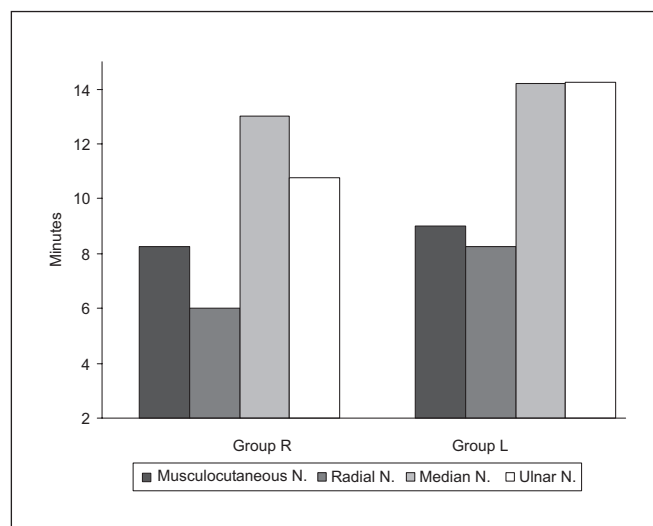


Figure 4 - Mean Motor Onset for Each Nerve in Both Groups

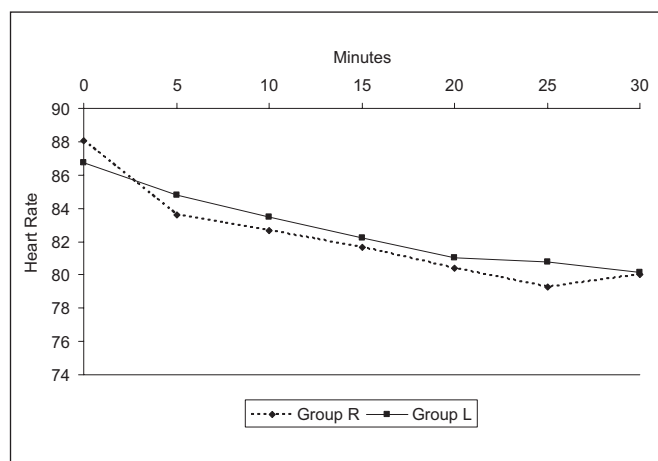


Figure 3 - Heart Rate (bpm), in Different Moments of Studied Groups

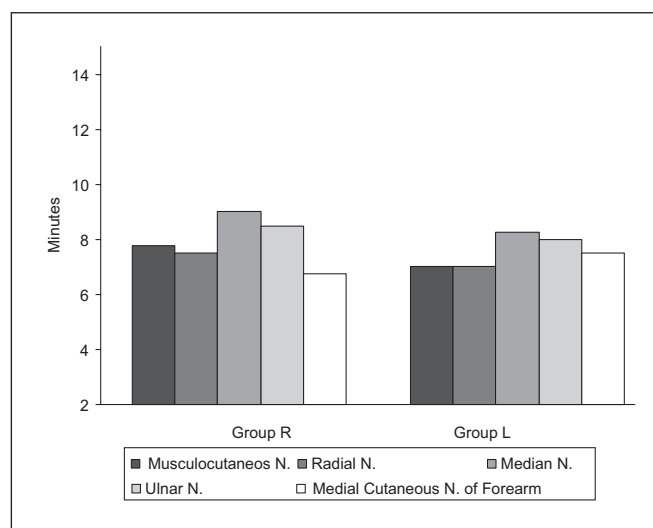


Figure 5 - Mean Sensory Onset for Each Nerve in Both Groups

Table IV - Mean Total Sensory and Motor Block Time (min)

		Group R (n = 20)	Group L (n = 20)
Sensory block	Musculocutaneous n.	7.75	7
	Radial n.	7.5	7
	Median n.	9	8.25
	Ulnar n.	8.5	8
	Medial cutaneous n. of forearm	6.75	7.5
Motor block	Radial n.	6	8.25
	Musculocutaneous n.	8.25	9
	Median n.	13	14.25
	Ulnar n.*	10.75	14.25

\* There were significant differences between groups ( $p < 0.05$ )

There was no statistically significant difference between groups in the temporal evolution of total sensory block (Figures 6 and 7).

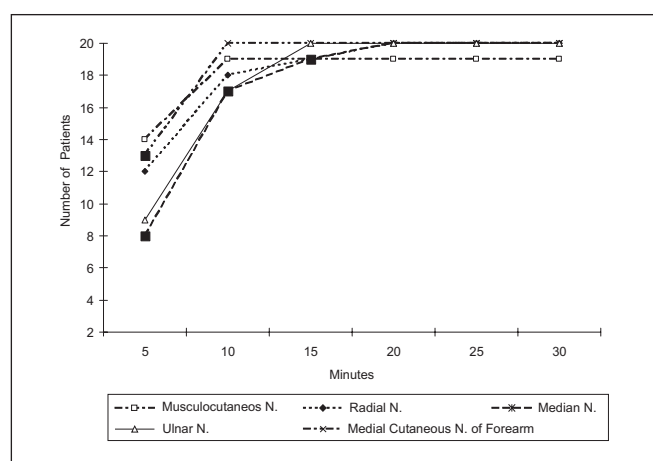


Figure 6 - Total Sensory Block Evolution of Each Studied Nerve in Group R



# COMPARATIVE STUDY OF 0.5% RACEMIC BUPIVACAINE VERSUS ENANTIOMERIC MIXTURE (S75-R25) OF 0.5% BUPIVACAINE IN BRACHIAL PLEXUS BLOCK FOR ORTHOPEDIC SURGERY

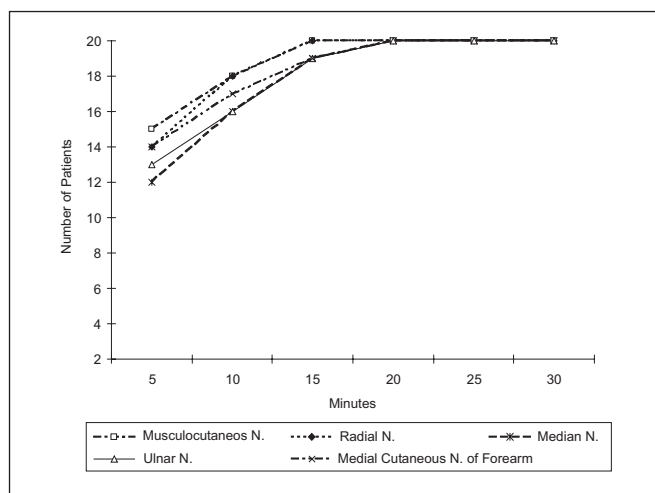


Figure 7 - Total Sensory Block Evolution of Each Studied Nerve in Group L

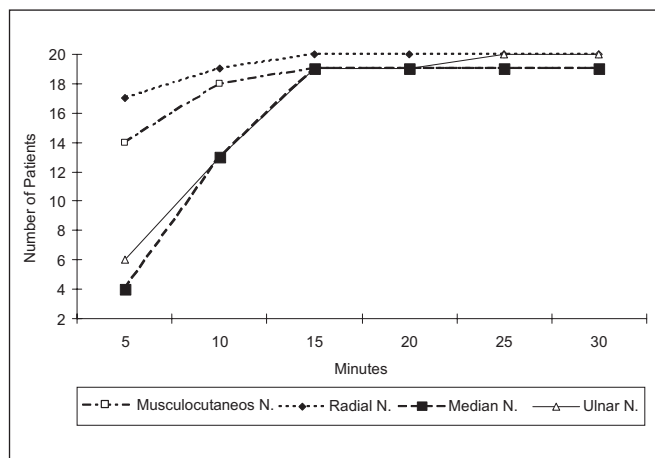


Figure 8 - Total Motor Block Evolution of Each Studied Nerve in Group R

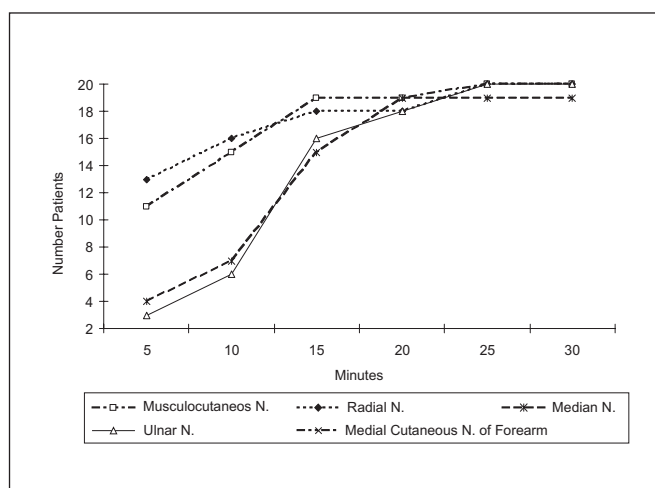


Figure 9 - Total Motor Block Evolution of Each Studied Nerve in Group L

There was no statistically significant difference between groups in the temporal evolution of total motor block, except for the ulnar nerve block which was more intense in Group L (Figures 8 and 9).

## DISCUSSION

The hospital in which the study was performed is primarily dedicated to trauma, assuming the need to decrease blockade failures as much as possible. This decrease aims at decreasing the risk of aspiration of gastric contents which may be present when blockade has to be supplemented with deep sedation or general anesthesia. These were the reasons leading us to adopt the double injection technique as routine, since it is associated to lower incidence of failures as compared to single puncture<sup>5</sup>.

Safety limit for 0.5% racemic bupivacaine or 0.25% enantiomeric mixture (S75-R25) of bupivacaine, both with 1:200,000 epinephrine was determined as 3 mg.kg<sup>-1</sup><sup>10</sup> or 0.6 mL.kg<sup>-1</sup>. Epinephrine in this concentration (5 µg.mL<sup>-1</sup>) decreases approximately one third of systemic absorption<sup>11</sup> as a consequence of vasoconstriction at injection site, with slower drug absorption which makes the anesthetic to remain in contact with nervous roots for a longer time<sup>12</sup>.

No studies were found in the literature about the enantiomeric mixture (S75-R25) of bupivacaine for brachial plexus block. No difference in success rates were found in a study comparing 0.5% racemic and levogyrous bupivacaine for brachial plexus block<sup>13</sup>.

In our study, both groups had similar behaviors without statistical difference, both for total sensory and total motor block onset. Mean total motor onset for the ulnar nerve was significantly longer in Group L. However, the mean difference of 3.5 minutes is clinically irrelevant.

Onset of 12.5 minutes for sensory axillary block with 0.5% levobupivacaine found in the literature<sup>14</sup> confirms our results, although we have used double block and 0.5% enantiomeric mixture (S75-R25) of bupivacaine with 1:200,000 epinephrine with onset of 7.55 minutes.

In a different brachial plexus study<sup>15</sup> the time for the start of surgery was similar for both 0.5% racemic and levogyrous bupivacaine groups, confirming our results.

Recent studies suggest that intravascular injection and systemic toxicity are more common in peripheral regional anesthetic techniques<sup>16</sup>. So, the search for long-acting local anesthetics with low potential for toxicity, effective sensory and motor block even if comparable to widely used anesthetics is needed since potentially lethal reactions with racemic bupivacaine are well known<sup>17</sup>. Incidents with levobupivacaine are also described<sup>18</sup>, however with lower toxicity<sup>19-22</sup>.

There were no statistically significant differences in heart rate and diastolic blood pressure in different studied moments. However, systolic blood pressure was statistically different, being higher for Group R, leading us to assume that this difference was a consequence of intrinsic properties of the racemic drug, since groups were demographically homo-

geneous, but further studies are needed to confirm this assumption.

There have been adequate surgical sensory and motor blocks in both groups, with no side effects, suggesting that solutions are adequate for brachial plexus block for orthopedic procedures. However, due to lower toxicity of enantiomeric mixture (S75-R25) of bupivacaine, it is a safer alternative as compared to racemic bupivacaine.

### ACKNOWLEDGEMENTS

To Laboratório Cristália for supplying anesthetic solutions for this study.

### REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. Rev Bras Anesthesiol, 1999;48:390-399.
- Vale N, Delfino J - Farmacologia dos Anestésicos Locais, em: Vale N, Delfino J - Anestesia Peridural: Atualização e Perspectiva, São Paulo, Editora Atheneu, 2000;41-64.
- Simonetti MPB - Anestésicos Locais Espinhais Levógiros, em: Vale N, Delfino J - Anestesia Peridural: Atualização e Perspectiva, São Paulo, Editora Atheneu, 2000;81-92.
- Foster RH, Markham A - Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs. 2000;59:551-579.
- Weksler N, Kessler D, Ovadia L - Extended axillary block (EAB), J Anesth, 1988;2:110-112.
- Winnie AP - Interscalene brachial plexus block. Anesth Analg, 1970;49:455-466.
- Janzen PR, Vipond AJ, Bush DJ et al - A comparison of 1% prilocaine with 0.5% ropivacaine for outpatient-based surgery under axillary brachial plexus block. Anesth Analg, 2001;93:187-191.
- Borgeat A, Ekotodramis G, Dumont C - An evaluation of the infraclavicular block via a modified approach of the Raj technique. Anesth Analg, 2001;93:436-441.
- Tanaka PP, Souza RO, Salvaggio MFO et al - Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de membros inferiores. Rev Bras Anesthesiol, 2003;53:331-337.
- Bardsley H, Gristwood R, Baker H et al - A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol, 1998;46:245-249.
- Stoelting RK - Prática Anestésica, 1ª Ed, Porto Alegre, Editora Artes Médicas Sul, 1997;109.
- Gouveia MA, Labrunie G - Fatores que Influenciam o Bloqueio Peridural, em: Vale N, Delfino J - Anestesia Peridural: Atualização e Perspectiva, São Paulo, Editora Atheneu, 2000;117-126.
- Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N et al - Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. Br J Anaesth, 1998;80:594-598.
- Crews JC, Weller RS, Moss J et al - Levobupivacaine for axillary brachial plexus block: a pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. Anesth Analg, 2002;95:219-223.
- D'Ambrosio A, De Negri P, Damato A et al - S(-) bupivacaine (levobupivacaine) in peripheral blocks: preliminary results. Minerva Anestesiologica, 2001;67:(Suppl1):37-43.
- Horlocker TT, Wedel DJ - Local anesthetic toxicity-does product labeling reflect actual risk? Reg Anesth Pain Med, 2002;27:562-567.
- Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology, 1979;51:285-287.
- Crews JC, Rothman TE - Seizure after levobupivacaine for interscalene brachial plexus block. Anesth Analg, 2003;96:1188-1190.
- Chang DH, Ladd LA, Wilson KA et al - Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep. Anesth Analg, 2000;91:671-679.
- Kopacz DJ, Allen HW - Accidental intravenous levobupivacaine. Anesth Analg, 1999;89:1027-1029.
- Pirotta D, Sprigge J - Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. Case report. Anaesthesia, 2002;57:1187-1189.
- Huang YF, Pryor ME, Mather LE et al - Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous bupivacaine and levobupivacaine in sheep. Anesth Analg, 1998;86:797-804.

### RESUMEN

Sato RTC, Porsani Df, Amaral AGV, Schulz Jr OV, Carstens AMG - Bupivacaína Racémica a 0,5% y Mezcla con Exceso Enantiomérico del 50% (S75-R25) a 0,5% en el Bloqueo del Plexo Braquial para Cirugía Ortopédica. Estudio Comparativo

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** Con la finalidad de encontrar una droga más segura que la bupivacaína racémica, varios estudios fueron realizados con sus isómeros. Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de la mezcla con exceso enantiomérico del 50% (MEE50%) de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% comparada a la de la bupivacaína racémica a 0,5% en el bloqueo del plexo braquial en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros superiores.

**MÉTODO:** Participaron de este estudio, aleatorio y doblemente encubierto, 40 pacientes, con edad entre 18 y 90 años, estado físico ASA I y II, sometidos a cirugía ortopédica de miembros superiores, distribuidos en dos grupos: Grupo R, que recibió la solución de bupivacaína racémica a 0,5%, y Grupo L, que recibió la solución de la mezcla con exceso enantiomérico del 50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5%, ambas con epinefrina 1:200.000 y en un volumen de 0,6 mL.kg<sup>-1</sup> (3 mg.kg<sup>-1</sup>), limitados a 40 mL. Fueron investigadas las características motoras y sensoriales de cada nervio involucrado (nervios musculocutáneo, radial, mediano, ulnar y cutáneo medial del antebrazo), bien como la incidencia de efectos colaterales.

**RESULTADOS:** No hubo diferencia estadística significativa con relación a los aspectos demográficos. Los parámetros hemodinámicos fueron semejantes entre los grupos, solo que la presión arterial sistólica fue mayor en el Grupo R. No hubo diferencia significativa con relación al tiempo necesario para alcanzar la mayor intensidad de los bloqueos motor y sensitivo. Con una excepción, la latencia del bloqueo motor del grupo muscular inervado por el n. ulnar fue mayor en el Grupo L (10,75 versus 14,25 minutos).

**CONCLUSIONES:** En ambos grupos fueron observados bloqueos motor y sensitivo adecuados para la realización de la cirugía, con pocos efectos colaterales, sugiriendo que la mezcla con exceso enantiomérico del 50% de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% con epinefrina es segura y efectiva para el bloqueo del plexo braquial para cirugía ortopédica de miembro superior.



# **Bupivacaína Racêmica a 0,5% e Mistura com Excesso Enantiomérico de 50% (S75-S25) no Bloqueio do Plexo Braquial para Cirurgia Ortopédica. Estudo Comparativo**

(Rev Bras Anesthesiol; 2005;55:165-174)

Prezado Editor,

Penso ser pertinente o conhecimento de todos os anestesiolistas brasileiros da importância da RBA e o que pode representar uma publicação nesta revista.

A CAPES <sup>1</sup> (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), entidade que regula os programas de pós-graduação no Brasil, classifica a RBA como *qualis A*, o que leva em conta a repercussão e citação dos artigos publicados nesta revista, indexada no SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Portanto, uma publicação nesta respeitada revista de um trabalho científico qualifica-o como apto para se validar um programa de mestrado *stricto sensu*, podendo, inclusive, isentar a necessidade de apresentar defesa de dissertação para banca qualificada.

A publicação na RBA do artigo <sup>2</sup> que fez parte do meu mestrado no Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde (PPGTS) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná — PUC-PR —, que teve como orientador o Professor Dr. Luiz Carlos Von Bahten, com referência ao programa de mestrado qualifica-o para a CAPES e valida o meu programa de mestrado.

Portanto, a divulgação e o conhecimento desse fato aos anestesiolistas brasileiros pode servir de incentivo para o fomento científico dos colegas anestesiolistas, além de criar um *feedback* positivo para a RBA, mais publicações, mais citações.

Esperando ter contribuído, agradeço e me despeço.

Roberto Tsuneo Cervato Sato, TSA  
Anestesiologista e Preceptor do CET/SBA do  
Hospital Universitário Cajuru PUC-PR

# **Comparative Study of 0.5% Racemic Bupivacaine Versus Enantiomeric Mixture (S75-R25) of 0.5% Bupivacaine in Brachial Plexus Block for Orthopedic Surgery**

(Rev Bras Anesthesiol; 2005;55:165-174)

Dear Editor,

I think it is relevant that every Brazilian anesthesiologist should be aware of the importance of RBA and what it represents to have a paper published in this journal.

CAPES <sup>1</sup> (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), the organ that regulates post-graduate programs in Brazil, gives RBA the classification *qualis A* taking into consideration the repercussion and frequency that papers published in this journal, indexed in the SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) are quoted. Therefore, a paper that is published in this respected journal is qualified to validate a *stricto sensu* masters' degree, and might even exempt the author from defending his thesis to the qualified examining board.

Regarding the article in the title <sup>2</sup>, it was part of my masters' degree of the Health Technology Post-Graduate Program (PPGTS) of the Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) and whose tutor was Professor Dr. Luiz Carlos Von Bahten. Having a paper published by the RBA qualifies me for a CAPES scholarship and validates my master's program. Therefore, the disclosure and knowledge of this fact to Brazilian anesthesiologists may be an incentive for the scientific promotion of my fellow anesthesiologists, besides creating a positive feedback for RBA, more publications, more quotes. I hope to have contributed and I would like to thank you for this opportunity.

Sincerely,

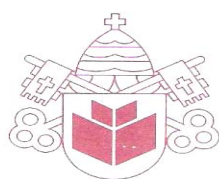
Roberto Tsuneo Cervato Sato, TSA, M.D.  
Anesthesiologist and instructor of the  
CET/SBA do Hospital Universitário Cajuru PUC-PR

## **REFERÊNCIAS – REFERENCES**

01. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior <http://www.capes.gov.br>, acessado em 02 de junho de 2006.
02. Sato RTC, Porsani DF, Amaral AGV 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.

## **ANEXO - A**

### **Aprovação do comitê de ética em pesquisa da PUCPR**



Pontifícia Universidade Católica do Paraná  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Curitiba, 06 de outubro de 2004.  
Of. 389/04/CEP-PUCPR

**Ref. "Bupivacaína Racêmica a 0,5% e Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% no Bloqueio do Plexo Braquial para Cirurgia Ortopédica. Um Estudo Comparativo".**

Prezado (a) Pesquisador (es),

Venho por meio desta informar a Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, no dia 06 outubro do corrente ano aprovou o Projeto Intitulado **"Bupivacaína Racêmica a 0,5% e Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% no Bloqueio do Plexo Braquial para Cirurgia Ortopédica. Um Estudo Comparativo"**, pertencente ao Grupo III, sob o registro no CEP nº 346 e será encaminhado a CONEP para o devido cadastro. Lembro ao senhor (a) pesquisador (a) que é obrigatório encaminhar relatório anual parcial e relatório final a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Emílio José Scheer Neto.  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Ilmo Sr.  
Roberto Tsuneo Cervato Sato

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)