

Levobupivacaína Versus Bupivacaína em Anestesia Peridural para Cesarianas. Estudo Comparativo *

Levobupivacaine Versus Bupivacaine in Epidural Anesthesia for Cesarean Section. Comparative Study

Felipe Bergamaschi¹; Vanessa Rezende Balle²; Marcos Emanuel Wortmann Gomes³; Sheila Braga Machado³; Florentino Fernandes Mendes, TSA⁴

RESUMO

Bergamaschi F, Balle VR, Gomes MEW, Machado SB, Mendes FF - Levobupivacaína Versus Bupivacaína em Anestesia Peridural para Cesarianas. Estudo Comparativo

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O anestésico local bupivacaína é encontrado na forma de dois enantiômeros: levobupivacaína - S (-) e dextrobupivacaína - R (+). Baseado em estudos que demonstram que a cardiotoxicidade é menor com o enantiômero S(-), foi difundido o uso deste agente na prática clínica. Este estudo teve por objetivo comparar a eficácia e a efetividade do uso de bupivacaína racêmica com levobupivacaína em anestesia peridural de pacientes submetidas à cesariana eletiva.

MÉTODO: Ensaio clínico aleatório, duplamente encoberto, com gestantes estado físico ASA I e II. As pacientes foram alocadas para receber 20 mL de bupivacaína a 0,5% racêmica ou 20 mL de levobupivacaína a 0,5%, ambas com 10 µg de sufentanil e vasoconstritor.

RESULTADOS: Participaram do estudo 47 pacientes, 24 no grupo da levobupivacaína e 23 no grupo da bupivacaína. Os grupos eram comparáveis entre si quanto às características materno-fetais. Decorridos 15 minutos após o término da punção peridural, 62,5% das pacientes do grupo da levobupivacaína tinham Bromage 2 ou 3 versus 72,7% no grupo da bupivacaína ($p = 0,83$). Aos 20 minutos, 66,7% das pacientes do grupo da levobupivacaína tinham Bromage 2 ou 3 versus 86,3% do grupo da bupivacaína ($p = 0,21$). A complicação mais freqüente foi a hipotensão arterial, encontrada em 16 (66,7%) pacientes do grupo da levobupivacaína e em 10 (43,5%) pacientes do grupo da bupivacaína ($p = 0,11$).

CONCLUSÕES: A levobupivacaína e a bupivacaína foram igualmente efetivas no bloqueio peridural de pacientes submetidas à cesariana.

Unitermos: ANESTÉSICOS: bupivacaína, levobupivacaína; CIRURGIA, Obstétrica: cesariana

SUMMARY

Bergamaschi F, Balle VR, Gomes MEW, Machado SB, Mendes FF - Levobupivacaine Versus Bupivacaine in Epidural Anesthesia for Cesarean Section. Comparative Study

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Local anesthetic bupivacaine is found in two different enantiomers: levobupivacaine - S (-) and dextrobupivacaine - R (+). Based on studies showing that S(-) enantiomers are less cardiotoxic, their use has been increasing in clinical practice. This study aimed at comparing racemic bupivacaine and levobupivacaine in epidural anesthesia for elective cesarean section.

METHODS: Randomized, double blind clinical trial enrolling physical status ASA I and II parturients. Patients were assigned to receive either 20 mL of 0.5% racemic bupivacaine or 20 mL of 0.5% levobupivacaine, both with 10 µg sufentanil and epinephrine 1:200,000.

RESULTS: Participated in this study 47 patients being 24 in the levobupivacaine group and 23 in the bupivacaine group. Both groups were comparable regarding maternal-fetal characteristics. Fifteen minutes after epidural anesthesia, 62.5% of levobupivacaine group patients experienced Bromage 2 or 3 motor block, whereas the same event was documented in 72.7% of bupivacaine group patients ($p = 0.83$). After 20 minutes, 66.7% of levobupivacaine group patients experienced Bromage 2 or 3 motor block versus 86.3% of bupivacaine group patients ($p = 0.21$). Most common complication was hypotension, detected in 16 (66.7%) levobupivacaine group patients and in 10 (43.5%) bupivacaine group patients ($p = 0.11$).

CONCLUSIONS: Levobupivacaine and bupivacaine were equally effective for epidural block in patients undergoing cesarean section.

Key Words: ANESTHETICS: bupivacaine, levobupivacaine; SURGERY, Obstetric: cesarean section

* Recebido do (Received from) Núcleo de Analgesia e Anestesia Obstétrica e Núcleo de Pesquisa em Anestesia do Serviço de Anestesiologia do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, RS

1. ME₂ do CET da Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre (FCMPA)
2. Anestesiologista do Núcleo de Analgesia e Anestesia Obstétrica da Santa Casa de Porto Alegre, Mestranda em Farmacologia (FCMPA)
3. Anestesiologista do Núcleo de Analgesia e Anestesia Obstétrica da Santa Casa de Porto Alegre
4. Chefe do Serviço de Anestesiologia da Santa Casa de Porto Alegre, Mestre em Farmacologia pela FCMPA, Doutor em Medicina pela FMSCSP

Apresentado (Submitted) em 07 de dezembro de 2004
Aceito (Accepted) para publicação em 17 de agosto de 2005

Endereço para correspondência (Correspondence to)
Dra. Sheila Braga Machado
Rua Cel. Orlando Pacheco, 96
91440-050 Porto Alegre, RS
E-mail: sheilapoa@ibest.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

INTRODUÇÃO

A administração peridural de anestésicos locais associada a opióides é freqüentemente utilizada para obter bloqueio anestésico para a realização de cesarianas. Seu uso cresceu com o emprego de cateteres peridurais para analgesia obstétrica, facilitando a conversão para anestesia, em caso de necessidade¹. Uma complicação temida, apesar de rara, é a absorção maciça de anestésicos locais. Seus efeitos tóxicos podem ser graves e de difícil reversão.

Atualmente a droga mais utilizada para a anestesia peridural em obstetrícia é a bupivacaína. Uma injeção intravascular inadvertida, atingindo concentrações plasmáticas tóxicas, pode produzir efeitos sobre os sistemas nervoso central (SNC), principalmente convulsões, e cardiovascular, podendo resultar em parada cardiorrespiratória e óbito¹. Todos os anestésicos locais produzem toxicidade por mecanismos diretos e indiretos, sempre relacionados à inibição dos canais iônicos voltagem-dependentes².

Abupivacaína é uma mistura racêmica que consiste de quantidades iguais de isômeros ópticos, levobupivacaína e dextrobupivacaína, também conhecidos como S(-) e R(+) enantiômeros³. Com base em demonstrações de que a cardiotoxicidade observada com a bupivacaína racêmica mostra enantiosseletividade, isto é, é mais pronunciada com o enantiômero R(+), desenvolveu-se para uso clínico o enantiômero S(-) como anestésico local de longa duração⁴.

Vários estudos experimentais demonstraram que doses menores de bupivacaína em relação à ropivacaína e à levobupivacaína podem causar manifestações tóxicas como convulsões, hipotensão arterial, apnéia e colapso circulatório⁵⁻⁸. As convulsões ocorreram com doses menores de bupivacaína em ovelhas grávidas do que nas não grávidas. Isso não foi observado em relação às outras manifestações⁵.

Em voluntários humanos, a levobupivacaína mostrou menor efeito inotrópico negativo do que a bupivacaína. Também houve menores alterações indicativas de depressão do SNC no eletroencefalograma⁴. Em outro estudo, encontrou-se menor incidência de hipotensão arterial em gestantes anestesiadas para cesariana com levobupivacaína do que com bupivacaína. Por outro lado, não houve diferença na vitalidade e na avaliação neurocomportamental dos recém-nascidos. As concentrações plasmáticas e a passagem placentária dos anestésicos locais foram semelhantes⁹.

Em 1999, Bader e col., através de um ensaio clínico aleatório, compararam o uso de bupivacaína racêmica a 0,5% com levobupivacaína a 0,5% em bloqueios peridurais de pacientes submetidas à cesariana eletiva. Observaram igual efetividade entre as drogas, havendo apenas tendência de instalação mais rápida do bloqueio com a bupivacaína do que com a levobupivacaína e maior incidência de hipotensão arterial no grupo da bupivacaína⁹. Em 2000, em ensaio clínico aleatório, Kopacz e col. avaliaram o uso de levobupivacaína a 0,75% e bupivacaína a 0,75% em cirurgia abdominal baixa. A latência da instalação do bloqueio motor (Bromage 2 ou 3) foi maior no grupo da levobupivacaína, e o tempo de regressão do bloqueio sensitivo foi, em média, 45 minutos maior no grupo da levobupivacaína¹⁰.

A partir desses dados, este estudo teve por objetivo comparar as características e possíveis complicações do bloqueio peridural com bupivacaína ou levobupivacaína em anestesia para cesarianas eletivas.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, foi realizado ensaio clínico aleatório, duplamente encoberto, no

Centro Obstétrico da Maternidade Mário Totta do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, no período de janeiro de 2003 a abril de 2004. Foram incluídas no estudo pacientes maiores de 14 anos classificadas como estado físico ASA I ou II, candidatas à cesariana eletiva. Foram excluídas as pacientes que apresentassem contra-indicação ao bloqueio peridural ou história de hipersensibilidade a quaisquer das drogas do estudo. Todas as pacientes assinaram termo de consentimento informado.

A distribuição aleatória foi feita por sorteio imediatamente antes do procedimento anestésico, sendo as pacientes alocadas em um dos seguintes grupos: levobupivacaína (100 mg) e sufentanil (10 µg) ou bupivacaína (100 mg) e sufentanil (10 µg), todas as soluções contendo adrenalina 1:200.000. A levobupivacaína foi cedida pelo Laboratório Cristália, Itapira, Brasil. Nem o pesquisador responsável pela coleta de dados, nem a paciente tinham conhecimento do grupo a que pertencia. O procedimento anestésico era padronizado e realizado por pesquisador não envolvido na coleta de dados.

Após expansão volêmica com 500 mL de solução de Ringer com lactato, foi realizada punção peridural com agulha Tuohy 17G nos espaços L₃-L₄ ou L₂-L₃, com a paciente em decúbito lateral esquerdo. O espaço peridural foi identificado através da técnica de perda de resistência ao ar na seringa. Após aspiração negativa para sangue e líquido, 3 mL da solução em estudo foram administrados no espaço peridural como dose-teste. Decorridos três minutos, se não houvesse taquicardia ou instalação de bloqueio motor, mais 17 mL da mesma solução eram administrados num período de cinco minutos. Foi realizado deslocamento uterino, através do uso de Cunha de Crawford padronizada, em todas as pacientes.

O momento zero foi definido como o do término da injeção peridural. O nível do bloqueio sensitivo foi determinado pela ausência de sensibilidade dolorosa à picada com agulha 25 x 7 realizada na linha axilar média bilateralmente aos 5, 10, 15 e 20 minutos. O bloqueio motor foi avaliado através da escala de Bromage modificada (0 - sem paralisia; 1 - inabilidade de elevar a perna estendida; 2 - inabilidade de fletir os joelhos; 3 - inabilidade de fletir o tornozelo) aos 5, 10, 15, 20 minutos e ao término da cirurgia.

A frequência cardíaca e a pressão arterial não-invasiva foram aferidas a cada 2,5 minutos. Hipotensão arterial foi definida como a diminuição maior ou igual a 30% da pressão arterial sistólica inicial e tratada com reposição hídrica e efedrina. A bradicardia foi definida como FC menor que 60 bpm. Outras complicações como náuseas e vômitos foram também observadas. Foram coletados dados referentes aos escores de Apgar no 1º e 5º minutos e massa corporal do recém-nascido.

As características da amostra foram apresentadas através de frequência, média, moda e valor p. Para a comparação entre grupos foi utilizado o teste *t* de Student ou o teste Exato de Fisher, quando indicado. Considerou-se como diferença estatística significativa $p < 0,05$.

RESULTADOS

Participaram do estudo 47 pacientes, sendo 24 pacientes no grupo da levobupivacaína e 23 pacientes no grupo da bupivacaína. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos nas principais características maternas (Tabela I).

Tabela I - Características Maternas

Variáveis	Levobupivacaína *	Bupivacaína *	p
Idade	27,95 ± 5,56	25,91 ± 5,27	0,203
Massa corporal	76,93 ± 13,57	75,15 ± 12,63	0,645
Altura	158,91 ± 5,09	158,78 ± 8,03	0,946
Gestações (n)	3,54 ± 2,60	2,39 ± 1,30	0,144
Partos (n)	1,29 ± 2,21	0,56 ± 0,72	0,617
Cesarianas (n)	0,95 ± 1,33	0,69 ± 0,63	0,881
Abortos (n)	0,29 ± 0,55	0,13 ± 0,62	0,063

* Valores expressos pela Média ± DP

Não houve diferença entre os grupos quanto à indicação cirúrgica e a presença de comorbidades. O nível da punção peridural e a duração da cirurgia foram semelhantes (Tabela II).

Tabela II - Características da Amostra

Variáveis	Levobupivacaína	Bupivacaína	p
Nível de punção			
L ₂ -L ₃	9 (37,5%)	4 (17,4%)	
L ₃ -L ₄	15 (62,5%)	19 (82,6%)	0,123
Cirurgia (min) *	86 ± 22,16	84,47 ± 22,50	0,914

* Valores expressos pela Média ± DP

Na avaliação dos recém-nascidos não houve diferença estatística significativa (Tabela III).

Tabela III - Características dos Recém-Nascidos

Variáveis	Levobupivacaína	Bupivacaína	p
Massa corporal (g) *	3299,17 ± 601,10	3124,78 ± 655,94	0,951
Apgar 1 minutos #	8	8	
Apgar 5 minutos #	9	9	

* Valores expressos pela Média ± DP

Mediana

Após 15 minutos do término da punção peridural, 62,5% das pacientes do grupo da levobupivacaína tinham escore Bromage 2 ou 3 versus 72,7% do grupo da bupivacaína. Em 20 minutos, 66,7% das pacientes do grupo da levobupivacaína tinham Bromage 2 ou 3 versus 86,4% do grupo da bupivacaína (Figura 1).

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto ao nível do bloqueio sensitivo em qualquer dos momentos pesquisados (Tabela IV).

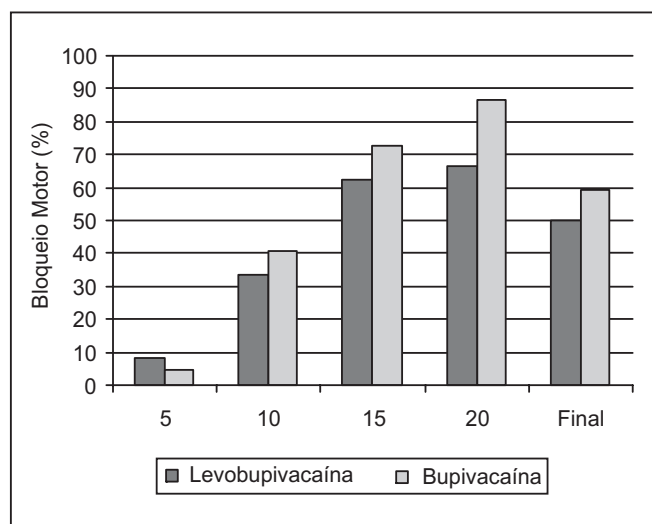


Figura 1 - Bloqueio Motor nos Momentos Estudados

Tabela IV - Nível do Bloqueio Sensitivo

Minutos	Levobupivacaína *	Bupivacaína *
5	12	12
10	10	10
15	6	6
20	6	6

* Valores expressos em Moda

A complicação mais freqüente foi a hipotensão arterial, encontrada em 16 (66,7%) das pacientes do grupo da levobupivacaína e em 10 (43,5%) pacientes do grupo da bupivacaína. Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,11$).

Outras complicações observadas foram náuseas, vômitos, agitação, bigeminismo, dispnéia, prurido, bradicardia e falha parcial do bloqueio sensitivo (Tabela V).

Tabela V - Complicações Maternas

	Levobupivacaína	Bupivacaína
Náusea	3 (12,5%)	6 (26,08%)
Vômito	1 (4,2%)	3 (13,04%)
Agitação	1 (4,2%)	1 (4,3%)
Bigeminismo	1 (4,2%)	0
Falha parcial de bloqueio sensitivo	0	3 (13,04%)
Dispnéia	0	1 (4,2%)
Prurido	0	1 (4,2%)
Bradicardia	1 (4,2%)	0

DISCUSSÃO

A partir do relato de toxicidade com o uso de bupivacaína em anestesia obstétrica¹¹, buscaram-se alternativas através da pesquisa de anestésicos locais que pudessem oferecer qualidade de bloqueio semelhante, porém com maior segurança

em termos de toxicidade para os sistemas nervoso central (SNC) e cardiovascular.

Novos anestésicos de característica levógira parecem apresentar menor toxicidade. Sabe-se que a afinidade por canais de sódio voltagem-dependentes é maior com enantiômeros dextrógiros (R) do que levógiros (S), conferindo maior toxicidade cardiovascular aos primeiros¹¹. Comparado ao enantiômero S, o R liga-se três vezes mais firmemente aos canais de sódio e leva 4,4 vezes mais tempo para liberar esses canais. Assim, o enantiômero R é mais disritmogênico e atrasa a condução ventricular 4,6 vezes mais do que o enantiômero S¹².

Com essas observações iniciaram-se estudos com a levobupivacaína. A levobupivacaína é o S-enantiômero puro da bupivacaína. Quando pesquisada sua toxicidade em comparação à ropivacaína e à bupivacaína, observou-se toxicidade intermediária entre as duas drogas^{2,4-8}. A levobupivacaína parece apresentar os mesmos efeitos cardiovasculares e neurológicos, quando comparada à ropivacaína em voluntários¹³.

Nesse estudo não houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto às principais características observadas. Os bloqueios motor e sensitivo foram semelhantes entre os grupos em todos os aspectos avaliados. Verificando o bloqueio motor produzido, Lacassie e col. demonstraram que a levobupivacaína possui menor potência quando comparada à bupivacaína (índice levobupivacaína / bupivacaína de 0,87)¹⁴. Outro estudo corrobora com estes resultados, uma vez que ocorreu bloqueio motor menos intenso após o uso peridural de levobupivacaína e ropivacaína, quando comparadas com a bupivacaína¹⁵. Em concentrações mais baixas, quando utilizados em analgesia de parto, estes anestésicos apresentaram potência similar, sem diferença nos efeitos motores¹⁶.

Em raquianestesia, os bloqueios sensitivo e motor foram equivalentes entre a levobupivacaína e a bupivacaína para anestesia ortopédica¹⁷. Na analgesia subaracnóidea, a bupivacaína apresentou maior duração e intensidade do bloqueio motor, quando comparadas a levobupivacaína e a ropivacaína¹⁸. Em anestesia para cesariana, a bupivacaína mostrou maior efetividade, quando comparada a estes dois anestésicos¹⁹. Assim uma leitura em conjunto destes resultados parece apontar para a maior potência da bupivacaína em relação à levobupivacaína.

Alguns estudos investigaram as características do bloqueio após a administração de bupivacaína com excesso enantiomérico (S75-R25). Um estudo demonstrou características semelhantes nos bloqueios sensitivo e motor em concentrações de 0,5% em anestesia para cesariana, quando comparadas bupivacaína -R(+) e bupivacaína com excesso enantiomérico (S75-R25)²⁰. Em contraste, outro estudo com concentrações semelhantes em pacientes não gestantes demonstrou bloqueio motor mais intenso com bupivacaína -R(+) do que com bupivacaína (S75-R25)²¹. Ainda, ao contrário do que foi observado nesses estudos, uma terceira avaliação de bupivacaína -R(+) e bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em cesarianas demonstrou qualidade inferior da analgesia com a última²².

Foi demonstrada latência maior e bloqueio motor menos intenso com o uso de bupivacaína (S75-R25) comparado com a bupivacaína^{11,21-23}.

Outro efeito questionado sobre o uso de isômeros levo-rotatórios puros de anestésicos locais como a levobupivacaína e a ropivacaína é a vasoconstrição observada em alguns leitos vasculares, o que poderia reduzir o fluxo sanguíneo placentário e afetar as condições fetais. Avaliando-se coelhas grávidas que receberam infusão venosa de doses semelhantes de levobupivacaína, bupivacaína ou ropivacaína não houve alteração significativa dos parâmetros de bem-estar fetal como frequência cardíaca, pressão arterial média, pH e tensões de gases²⁴. As dosagens plasmáticas foram calculadas para simular a absorção observada durante bloqueios peridurais. Em relação aos anestésicos locais estudados, não houve alteração do fluxo sanguíneo uterino. Neste trabalho, na avaliação dos recém-nascidos não houve diferença no escore de Apgar no 1º e 5º minutos. Dessa maneira, o uso de levobupivacaína parece não ter repercussão sobre o bem-estar fetal quando comparada à bupivacaína.

Apesar da Escala de Bromage Modificada (EBM) ser uma avaliação pouco precisa do bloqueio motor, ela é a mais utilizada para dimensionar esse efeito. Ela mede tanto a dispersão quanto a intensidade do bloqueio motor dos membros inferiores, uma vez que avalia diferentes grupos musculares com diferentes inervações²⁵. Para tornar evidentes as diferenças de bloqueio motor utilizando a EBM, os efeitos devem ser intensos. Estudo realizado em 1991 demonstrou que no momento em que se atinge grau 1 na EBM, 60% da força muscular foi perdida²⁶. O emprego de escalas que avaliam de modo quantitativo o bloqueio motor foi aventado²⁵, porém a padronização do serviço²⁷ favoreceu a escolha da EBM. A principal complicação encontrada foi hipotensão arterial, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos.

A levobupivacaína e a bupivacaína apresentaram igual efetividade em pacientes submetidas a bloqueio peridural para a realização de cesarianas.

Levobupivacaine Versus Bupivacaine in Epidural Anesthesia for Cesarean Section. Comparative Study

Felipe Bergamaschi, M.D.; Vanessa Rezende Balle, M.D.; Marcos Emanuel Wortmann Gomes, M.D.; Sheila Braga Machado, M.D.; Florentino Fernandes Mendes, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Epidural local anesthetics associated to opioids are often used for cesarean section anesthesia. Their use has increased with the development of epidural catheters for obstetric analgesia, which help the conversion to anesthesia when needed¹. A feared, although uncommon complication

is massive local anesthetics absorption. Its toxic effects may be severe and of difficult reversal.

Currently, most common drug for obstetric epidural anesthesia is bupivacaine. An inadvertent intravascular injection reaching toxic plasma concentrations may have effects on central nervous system (CNS), especially seizures, and on cardiovascular system, and may result in cardiac arrest and death¹. All local anesthetics induce toxicity by direct and indirect mechanisms, always related to voltage-dependent ion channels inhibition².

Bupivacaine is a racemic mixture consisting of equal amounts of the optic isomers levobupivacaine and dextrobupivacaine, also known as S(-) and R(+) enantiomers³. Based on demonstrations that racemic bupivacaine cardiotoxicity is enantio-selective, that is, more pronounced with R(+) enantiomer, S(-) enantiomer was developed for clinical use as long-lasting local anesthetic agent⁴.

Several experimental studies have shown that lower bupivacaine doses as compared to ropivacaine and levobupivacaine may induce toxic manifestations, such as seizures, hypotension, apnea and circulatory collapse⁵⁻⁸. Seizures were observed with lower doses in pregnant ewes as compared to non-pregnant animals. This was not observed with regard to other manifestations⁵.

In human volunteers, levobupivacaine has shown lower negative inotropic effect as compared to bupivacaine. There were also less changes indicating CNS depression at EEG⁴. A different study has shown lower incidence of hypotension in pregnant patients anesthetized for cesarean section with levobupivacaine as compared to bupivacaine. Conversely, there were no differences in neonates' vitality and neurobehavioral evaluation. Local anesthetics plasma levels and placental crossing were similar⁹.

In 1999, Bader et al. have compared in a randomized clinical trial 0.5% racemic bupivacaine and 0.5% levobupivacaine in epidural blocks of patients submitted to elective cesarean section. They have observed similar effectiveness between drugs, with just a trend to faster blockade and higher incidence of hypotension with bupivacaine⁹. In 2000, Kopacz et al., in a randomized clinical trial, have evaluated 0.75% levobupivacaine and 0.75% bupivacaine for lower abdominal procedures. Motor block onset (Bromage 2 or 3) was longer for the levobupivacaine group and mean sensory block recovery time was 45 minutes longer for the levobupivacaine group¹⁰.

Based on these data, this study aimed at comparing characteristics and possible complications of epidural block with bupivacaine or levobupivacaine in anesthesia for elective cesarean sections.

METHODS

After the Research Ethics Committee approval, this randomized double-blind clinical trial was carried out at Centro Obstétrico, Maternidade Mario Totta, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, in the period January 2003 to April

2004. Participated in the study patients above 14 years of age, physical status ASA I or II, to be submitted to elective cesarean section. Exclusion criteria were patients with counterindication for epidural block or history of sensitivity to any studied drug. All patients gave their informed consent. Patients were randomly allocated to the following groups immediately before the anesthetic procedure: levobupivacaine (100 mg) and sufentanil (10 µg); or bupivacaine (100 mg) and sufentanil (10 µg), both with epinephrine 1:200,000. Levobupivacaine was supplied by Laboratório Cristália, Itapira, Brazil. Neither the investigator in charge of data collection nor the patients knew the group they belonged to. Anesthetic procedure was standardized and performed by an investigator not involved in data collection.

After volume expansion with 500 mL lactated Ringer's solution, epidural puncture with 17G Tuohy needle was performed in L₃-L₄ or L₂-L₃ interspace with patients in the left lateral position. Epidural space was identified by the loss of resistance to air technique. After negative blood and CSF aspiration, 3 mL of the studied solution were injected in the epidural space as test-dose. Three minutes later, in the absence of tachycardia or motor block, additional 17 mL of the same solution were administered during 5 minutes. Uterus was displaced with standardized Crawford wedge in all patients.

Moment zero was defined as end of epidural injection. Sensory block level was determined by the lack of painful sensitivity at 25 x 7 needle prick on the medium axillary line at 5, 10, 15 and 20 minutes. Motor block was evaluated through modified Bromage scale (0 - no paralysis; 1 - inability to raise extended leg; 2 - inability to bend knees; 3 - inability to bend ankle) at 5, 10, 15, 20 minutes and at surgery completion.

Heart rate and noninvasive blood pressure were measured at 2.5-minute intervals. Hypotension was defined as baseline systolic blood pressure decrease equal to or above 30%, and was treated with hydration and ephedrine. Bradycardia was defined as HR below 60 bpm. Other complications, such as nausea and vomiting were also observed. Data on Apgar scores at 1 and 5 minutes and neonate body mass were collected.

Sample characteristics were presented by frequency, mean, mode and p value. Student's *t* or Fisher Exact tests were used to compare groups, when indicated, considering statistically significant $p < 0.05$.

RESULTS

Participated in this study 47 patients, being 24 in the levobupivacaine group and 23 in the bupivacaine group. There were no statistically significant differences between groups in major maternal characteristics (Table I).

There were no differences between groups in surgical indication and co-morbidities. Epidural puncture level and surgery length were comparable (Table II).

There was no statistically significant difference in neonates evaluation (Table III).

LEVOBUPIVACAINE VERSUS BUPIVACAINE IN EPIDURAL ANESTHESIA FOR CESAREAN SECTION.
COMPARATIVE STUDY

Table I - Maternal Characteristics

Variables	Levobupivacaine *	Bupivacaine *	p
Age	27.95 ± 5.56	25.91 ± 5.27	0.203
Body mass	76.93 ± 13.57	75.15 ± 12.63	0.645
Height	158.91 ± 5.09	158.78 ± 8.03	0.946
Gestations (n)	3.54 ± 2.60	2.39 ± 1.30	0.144
Deliveries (n)	1.29 ± 2.21	0.56 ± 0.72	0.617
C-sections (n)	0.95 ± 1.33	0.69 ± 0.63	0.881
Abortions (n)	0.29 ± 0.55	0.13 ± 0.62	0.063

* Values in Mean ± SD

Table II - Sample Characteristics

Variables	Levobupivacaine	Bupivacaine	P
Puncture level			
L ₂ -L ₃	9 (37.5%)	4 (17.4%)	0.123
L ₃ -L ₄	15 (62.5%)	19 (82.6%)	
Surgery (min) *	86 ± 22.16	84.47 ± 22.50	0.914

* Values in Mean ± SD

Table III - Neonate Characteristics

Variables	Levobupivacaine	Bupivacaine	p
Body mass (g) *	3299.17 ± 601.10	3124.78 ± 655.94	0.951
Apgar 1 minutes #	8	8	
Apgar 5 minutes #	9	9	

* Values in Mean ± SD
Median

Fifteen minutes after epidural puncture, 62.5% of levobupivacaine group patients experienced Bromage 2 or 3, as compared to 72.7% in the bupivacaine group. In 20 minutes, 66.7% of levobupivacaine group patients experienced Bromage 2 or 3 as compared to 86.4% of bupivacaine group (Figure 1).

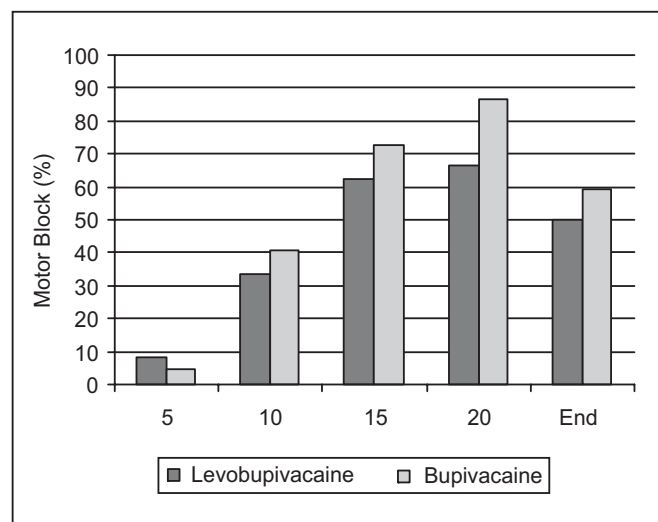


Figure1 - Motor Block in Studied Moments

There was no statistically significant difference between groups in sensory block level in all studied moments (Table IV).

Table IV - Sensory Block Level

Minutes	Levobupivacaine *	Bupivacaine *
5	12	12
10	10	10
15	6	6
20	6	6

* Values in Mode

Most frequent complication was hypotension, found in 16 (66.7%) levobupivacaine group patients and in 10 (43.5%) bupivacaine group patients. There was no difference between groups (p = 0.11).

Other observed complications were nausea, vomiting, agitation, ventricular premature complexes (bigeminy), dyspnea, pruritus, bradycardia, and partial sensory block failure (Table V).

Table V - Maternal Complications

	Levobupivacaine	Bupivacaine
Nausea	3 (12.5%)	6 (26.08%)
Vomiting	1 (4.2%)	3 (13.04%)
Agitation	1 (4.2%)	1 (4.3%)
Ventricular premature complexes (bigeminy)	1 (4.2%)	0
Partial sensory block failure	0	3 (13.04%)
Dyspnea	0	1 (4.2%)
Pruritus	0	1 (4.2%)
Bradycardia	1 (4.2%)	0

DISCUSSION

After reports on bupivacaine toxicity in obstetric anesthesia¹¹, alternatives were searched through the research of local anesthetics which could offer similar blockade quality, however with higher safety in terms of central nervous (CNS) and cardiovascular systems toxicity.

New levogyrous anesthetics seem to be less toxic. It is known that voltage-dependent sodium channels affinity is higher with dextrogyrous enantiomers (R) as compared to levogyrous enantiomers (S), being the former more toxic to the cardiovascular system¹¹. As compared to S, R enantiomer is three times more firmly bound to sodium channels and takes 4.4 times longer to release such channels. So, R enantiomer is more arrhythmogenic and delays ventricular conduction 4.6 times more than S enantiomer¹².

Studies with levobupivacaine were started as from these observations. Levobupivacaine is the pure bupivacaine S-enantiomer. Its toxicity is intermediary to ropivacaine and bupivacaine^{2,4-8}. Levobupivacaine seems to have the same

cardiovascular and neurological effects as compared to ropivacaine, when administered to volunteers¹³.

Our study has not shown statistically significant difference between groups in major observed characteristics. Motor and sensory block were similar between groups in all evaluated aspects. Observing motor block, Lacassie et al. have shown that levobupivacaine is less potent as compared to bupivacaine (levobupivacaine / bupivacaine ratio 0.87)¹⁴. A different study confirms these results, since there has been less intense motor block after epidural levobupivacaine and ropivacaine as compared to bupivacaine¹⁵. In lower concentrations and during labor analgesia, these anesthetic agents have similar potency, with no difference in motor effects¹⁶. In spinal anesthesia, sensory and motor blocks were equivalent with levobupivacaine and bupivacaine for orthopedic procedures¹⁷. For spinal analgesia, bupivacaine had longer motor block duration and intensity as compared to levobupivacaine and ropivacaine¹⁸. Bupivacaine has been more effective for Cesarean section anesthesia as compared to these two anesthetic agents¹⁹. So, a joint reading of these results seems to point to higher potency of bupivacaine as compared to levobupivacaine.

Some studies have investigated blockade characteristics after S75-R25 bupivacaine. A study has shown similar characteristics of sensory and motor blocks with 0.5% concentrations for Cesarean section anesthesia, as compared to (R+) bupivacaine and S75-R25 bupivacaine²⁰. As opposed, another study with similar concentrations in non-pregnant patients has shown more intense motor block with R(+) bupivacaine as compared to S75-R25 bupivacaine²¹. Still, and as opposed to what has been observed in these studies, a third evaluation of 0.5% R(+) bupivacaine and S75-R25 bupivacaine for Cesarean sections has shown lower analgesia quality of the latter²².

Longer onset and less intense motor block have been shown with S75-R25 bupivacaine as compared to bupivacaine^{11,21-23}.

Another challenged effect of pure levogyrous isomers of local anesthetics such as levobupivacaine and ropivacaine is vasoconstriction observed in some vascular beds, which could decrease placental blood flow and affect fetal conditions. In evaluating pregnant rabbits receiving intravenous infusion of similar doses of levobupivacaine, bupivacaine or ropivacaine, no significant changes were observed in fetal wellbeing parameters, such as heart rate, mean blood pressure, pH and gases tensions²⁴. Plasma levels were calculated to simulate absorption observed during epidural blocks. With regard to tested local anesthetics, there has been no change in uterine blood flow. Our study has not shown differences in Apgar scores at 1 and 5 minutes. So, levobupivacaine does not seem to affect fetal wellbeing as compared to bupivacaine.

Although Modified Bromage Scale (MBS) is an imprecise motor block evaluator, it is the most used method to measure such effect. It measures both spread and intensity of lower limbs motor block, since it evaluates different muscle groups with different innervations²⁵. For MBS to be able to detect mo-

tor block differences, effects have to be severe. A study from 1991 has shown that when MBS level 1 is reached, 60% of muscle strength have been lost²⁶. Qualitative motor block evaluation scales were considered²⁵, however service standardization²⁷ has favored MBS.

Major complication has been hypotension without statistically significant difference between groups.

Levobupivacaine and bupivacaine were equally effective in patients submitted to epidural block for Cesarean sections.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Mendes FF, Balle VR - Analgesia do Parto Vaginal, em: Manica J - Anestesiologia Princípios e Técnicas, 3ª Ed, Porto Alegre, Artmed, 2004;871-881.
- Mather LE, Chang DH - Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? *Drugs*, 2001;61:333-342.
- Lyons G, Columb M, Wilson RC et al - Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anesth*, 1998;81:899-901.
- Foster RH, Markham A - Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*, 2000;59:551-579.
- Santos AC, DeArmas PI - Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology*, 2001;95:1256-1264.
- Ohmura S, Kawada M, Ohta T et al - Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg*, 2001;93:743-748.
- Groban L, Deal DD, Vernon JC et al - Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 2001;92:37-43.
- Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P et al - A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and levobupivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg*, 2000;90:1308-1314.
- Bader AM, Tsen LC, Camann WR - Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 1999;90:1596-1601.
- Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE - A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2000;90:642-648.
- Tanaka PP, Souza RO, Tanaka MA et al - Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiométrica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de membros inferiores. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:331-337.
- Gonçalves RF, Lauretti GR, Mattos AL - Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiométrica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:169-176.
- Bailey C - The central nervous system and cardiovascular effects of Levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Surv Anesthesiol*, 2004;48:206-207.
- Lacassie HJ, Columb MO - The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg*, 2003;97:1509-1513.

LEVOBUPIVACAINE VERSUS BUPIVACAINE IN EPIDURAL ANESTHESIA FOR CESAREAN SECTION.
COMPARATIVE STUDY

15. De Negri P, Ivani G, Tirri T et al - A comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockage. *Anesth Analg*, 2004;99:45-48.
16. Polley LS, Columb MO, Naughton NN et al - Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology*, 2003;99:1354-1358.
17. Glaser C, Marhofer P, Zimper G et al - Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Surv Anesthesiol*, 2003;47:51.
18. Lim Y, Ocampo C, Sia A - A comparison of duration of analgesia of intrathecal 2.5mg of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in combined spinal epidural analgesia for patients in labor. *Anesth Analg*, 2004;98:235-239.
19. Gautier P, De Kock M, Huberty L et al - Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section. *Br J Anaesth*, 2003;91:684-689.
20. Cortes CAF, Oliveira AS, Castro LFL et al - Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5%, mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% e ropivacaína a 0,75% associados ao alfentanil em anestesia peridural para cesarianas. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:177-187.
21. Butterworth J - Local anesthetics: pharmacology and clinical use. *IARS Review Course Lectures*, 2002;22-26.
22. Hollmann MW, Durieux ME, Graf BM - Novel local anesthetics and novel indications for local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001;14:741-749.
23. Batista JBS, Oliveira JR - Estudo comparativo entre bupivacaína racêmica a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% associados ao sufentanil na anestesia peridural para cesariana. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:CBA 060B.
24. Santos AC, Karpel B, Noble G - The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology*, 1999;90:1698-1703.
25. Graham AC, McClure JH - Quantitative assessment of motor block in laboring women receiving epidural analgesia. *Anaesthesia*, 2001;56:470-476.
26. Zaric D, Axelsson K, Nydahl PA et al - Sensory and motor blockade during epidural analgesia with 1%, 0.75%, and 0.5% ropivacaine - a double-blind study. *Anesth Analg*, 1991;72:509-515.
27. Gomes MEW, Balle VR, Machado SB et al - Estudo comparativo entre concentração de bupivacaína a 0,125% e a 0,25% associada ao fentanil para analgesia de parto por via peridural. *Rev Bras Anesthesiol*, 2004;54:467-472.

RESUMEN

Bergamaschi F, Balle VR, Gomes MEW, Machado SB, Mendes FF - Levobupivacaína Versus Bupivacaína en Anestesia Peridural para Cesáreas. Estudio Comparativo

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: El anestésico local bupivacaína es encontrado en la forma de dos enantiómeros: levobupivacaína - S (-) y dextrobupivacaína - R (+). Basado en estudios que demuestran que la cardiotoxicidad es menor con el enantiómero S(-), fue difundido el uso de este agente en la práctica clínica. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia y la efectividad del uso de bupivacaína racémica con levobupivacaína en anestesia peridural de pacientes sometidas a cesárea electiva.

MÉTODO: Ensayo clínico eventual, doblemente encubierto, con gestantes estado físico ASA I y II. Las pacientes fueron distribuidas para recibir 20 mL de bupivacaína a 0,5% racémica ó 20 mL de levobupivacaína a 0,5%, ambas con 10 µg de sufentanil y vasoconstrictor.

RESULTADOS: Participaron del estudio 47 pacientes, 24 en el grupo de la levobupivacaína y 23 en el grupo de la bupivacaína. Los grupos eran comparables entre sí en lo que se refiere a las características materno-fetales. Transcurridos 15 minutos después del término de la punción peridural, 62,5% de las pacientes del grupo de la levobupivacaína tenían Bromage 2 ó 3 contra 72,7% en el grupo de la bupivacaína ($p = 0,83$). Transcurridos veinte minutos, 66,7% de las pacientes del grupo de la levobupivacaína tenían Bromage 2 ó 3 contra 86,3% del grupo de la bupivacaína ($p = 0,21$). La complicación más frecuente fue la hipotensión arterial, encontrada en 16 (66,7%) pacientes del grupo de la levobupivacaína y en 10 (43,5%) pacientes del grupo de la bupivacaína ($p = 0,11$).

CONCLUSIONES: La levobupivacaína y la bupivacaína fueron igualmente efectivas en el bloqueo peridural de pacientes sometidas a cesárea.