

Artigo Científico

Anestesia Subaracnóidea com Bupivacaína 0,5% e Lidocaína 2% Isentas de Glicose e em Dose Fixa - da Eficácia/Toxicidade Matutina e Vespertina*

Nilton Bezerra do Vale¹; José Delfino da Silva Neto²; Esaú Basbosa Magalhães Filho³; Wanuzia Nascimento⁴; Fabrizia Pereira⁴; Aissa França⁴

Vale NB, Silva Neto JD, Magalhães Filho EB, Nascimento W, Pereira F, França A - Spinal Anesthesia with 0.5% Bupivacaine and 2% Lidocaine without Glucose in a Fixed Dose - Efficacy/Toxicity in the Morning and in the Afternoon

Background and objectives- Studies of isobaric spinal anesthesia have demonstrated its utility in perineal and orthopedic surgeries of the lower limbs. Highlights are prolonged analgesia and excellent motor block along with slight hemodynamic repercussion. The aim of this study was to evaluate eventual circadian variations in analgesia and cephalic spread of lidocaine and bupivacaine solutions without glucose used in patients of different ages in the morning or in the afternoon.

Methods- Fifty-one patients, physical status ASA I or II were randomly allocated into two groups: Morning Group (7:00a.m-12o'clock) and Afternoon Group (12 o'clock to 7 p.m.). The choice of the local anesthetic (0.5% bupivacaine or 2% lidocaine) in a solution without glucose was also randomly made. Spinal block was performed at L3 - L4 interspace with a 225 Quincke needle using the median or paramedian approach and a volume of 3 ml injected in 60 seconds. The following parameters were investigated: a) latency of sensory block; b) cephalic spread of analgesia; c) duration of analgesia; e) complications and the need for pharmacologic correction of hemodynamics.

Results - The latency period of sensory block was longer in the morning. The morning group patients presented lower sensory block (T8 - T10) and the afternoon group patients required pharmacologic correction of hemodynamics. There was no need for analgesic supplementation during the operative period. Headache was not observed during the first 48 hours postoperatively.

Conclusion - This study indicates that spinal anesthesia using solutions without glucose presents a more rapid onset of analgesia and a higher cephalic spread in the afternoon as well as a lower toxicity in the morning.

KEY WORDS - ANESTHETICS, Local: bupivacaine, lidocaine: ANESTHETIC TECHNIQUE: spinal

A partir de 1966, observou-se incremento na utilização da anestesia subaracnóidea com a bupivacaína (BUPI), preferencialmente a 0,5%

* Trabalho realizado no CET/SBA da Disciplina de Anestesiologia - DC-CCS-UFRN

1 Professor de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN e Co-responsável pelo CET/SBA

2 Professor de Anestesiologia da UFRN e Responsável pelo CET/SBA

3 Instrutor do CET/SBA

4 ME₂ do CET/SBA

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale

Av Getúlio Vargas 550/201

59012-360 Natal - RN

Apresentado em 26 de setembro de 1994

Aceito para publicação em 9 de março de 1995

© 1995, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

devido à menor possibilidade de precipitação líquórica^{1,2}. Vários trabalhos publicados desde o editorial da Revista Brasileira de Anestesiologia sobre raquianestesia isobárica (RAI) têm demonstrado sua utilidade para cirurgias perineais e ortopédicas de membros inferiores. Destacaram-se a analgesia prolongada e o excelente bloqueio motor ao lado de discreta repercussão hemodinâmica³⁻¹¹. Em decorrência do prolongado efeito da bupivacaína sem glicose, tem se restringido cada vez mais o emprego da lidocaína em raquianestesia.

Este trabalho teve por objetivo avaliar eventual variação circadiana na analgesia e dispersão cefálica das soluções de lidocaína e bupivacaína sem glicose, no período diurno em pacientes de diferentes idades. Foram mantidos constantes o volume, a massa, a concentração,

a temperatura, a velocidade de injeção do anestésico local (AL), bem como a posição sentada durante o bloqueio, o mesmo espaço intervertebral e a posição horizontal da mesa cirúrgica.

MÉTODOS

Após a aprovação da Comissão de Ética do Hospital e o consentimento formal durante a visita pré-anestésica, 51 pacientes de diferentes idades e classificados como ASA I ou II foram alocados em dois grupos conforme o horário de atendimento: Grupo Matutino (7:00-12:00 h) e Vespertino (12:00-18:00 h). A distribuição dos pacientes nos dois grupos, assim como a escolha do AL para a raquianestesia, foi aleatória. Foram descartados pacientes com potencial dessincronose: guarda noturno, digitadores, aviador ou comissário de bordo, plantonistas, entre outros. A raquianestesia, com soluções isentas de glicose, somente foi indicada para cirurgias dos membros inferiores, pe-rineais e da parede abdominal. Não foi feita medicação pré-anestésica. Na SO, uma vez iniciada a infusão endovenosa de solução cristalóide e feitas as verificações iniciais de frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), oximetria (SpO₂) e ECG, o paciente foi colocado na posição sentada na mesa cirúrgica nivelada horizontalmente. A punção lombar foi realizada em L3-L4 com agulha 7 (tipo Quincke), por via mediana ou paramediana, sendo o volume de 3 ml de qualquer das soluções anestésicas injetado em 60 s. A latência do bloqueio sensitivo foi pesquisada com a picada de agulha no dermatomo correspondente (primeira perda de sensibilidade). A dispersão cefálica da analgesia foi pesquisada também com a picada de agulha no paciente em decúbito dorsal durante o ato cirúrgico a cada cinco minutos, até o vigésimo. A duração da analgesia cirúrgica foi considerada como o tempo total entre a instalação e a primeira queixa de dor pós-operatória. Não foi avaliado o bloqueio motor. PA, FC e outras intercorrências eram anotadas a cada cinco min. O ECG (CM5) e a SpO₂ foram monitorizados con-

tinuamente no per-operatório. Sedativos ou hipno-analgésicos seriam usados apenas em caso de necessidade. Além do declive da mesa ou aumento da velocidade da infusão de cristalóides, constaram do protocolo para eventuais correções farmacológicas: atropina para FC abaixo de 60/min; metaraminol para PA abaixo de 30% em relação à inicial; O₂ (cateter nasal) para SpO₂ abaixo de 90%. Na análise estatística foram utilizados os testes "t" de Student, Exato de Fischer e Z para curva normal, sendo considerado significante $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os grupos apresentavam homogeneidade em relação à idade, peso, altura, sexo e estado físico (Tabela I). A duração da analgesia na raquianestesia com bupivacaína 0,5% sem glicose nos períodos M (182,4 ± 44 min) e V (171,1 ± 25 min) foi sempre maior que a da lidocaína (M-115 ± 31 e V-92,4 ± 21 min, respectivamente). Não se observaram diferenças intra-grupais estatisticamente significantes quanto ao tempo de duração da analgesia nos grupos BUPI e LIDO estudados pela manhã e à tarde, embora houvesse tendência de maior duração matutina com a LIDO. A latência da analgesia nos grupos vespertinos foi significativamente menor ($p < 0,05$), tanto para a BUPI (110 ± 68 s), quanto para a LIDO (85 ± 25 s) conforme a tabela II. Quando agrupados os pacientes segundo o horário de realização da raquianestesia, observou-se mais rápida a instalação da analgesia entre 15:00 e 16:00 h, para ambos os AL. Assim, às 15:00 h registrou-se o tempo (segundos) de 85 ± 48 para BUPI e 85 ± 43 para LIDO e às 16:00 h, 90 ± 22 e 80 ± 40 para BUPI e LIDO, respectivamente. Em contraste, a latência foi maior pela manhã; assim, às 8:00 h foi de 201 ± 56 s para a BUPI e de 120 ± 50 s para a LIDO, respectivamente (Tabela III). O nível máximo do bloqueio sensitivo e a dispersão cefálica foram significativamente diferentes em relação à moda, diretamente relacionada à hora de realização do bloqueio: os pacientes do grupo matu-

Tabela I - Dados demográficos e tipos de cirurgias

Grupos	Bupivacaína		Lidocaína	
	Matutino	Vespertino	Matutino	Vespertino
N = 31	17	9	14	11
Idade (anos)	34,5±13 (17-65)	37,2±20 (20-65)	38,1±16 (13-77)	39,1±18 (13-77)
Peso (kg)	62,8±8,3 (48-80)	67,4±9,4 (55-82)	61,1±11 (34-75)	58,1±15 (35-82)
Altura (m)	1,62 (1,46-1,85)	1,64 (1,55-1,79)	1,55 (1,55-1,63)	1,53 (1,50-1,73)
Sexo				
Masculino	10	6	9	6
Feminino	7	3	5	5
Cirurgias	4	-	-	-
Osteossíntese tornozelo				
Artroscopia do joelho	4	2	2	2
Halux valgus	1	-	1	2
Tumor tíbia	1	1	-	-
Cisto de Baker	1	-	-	-
Pseudoartrose	1	-	-	-
Hérnia Inguinal	2	5	8	5
Hérnia Umbilical	-	-	-	1
Perineoplastia	3	-	3	1
Ooforectomia	-	1	-	-

tino apresentaram bloqueio sensitivo mais baixo (T8-T10). Ao contrário, os pacientes do grupo vespertino apresentaram tendência a nível de bloqueio mais alto (moda = T6) (Tabela II). Somente três pacientes do grupo vespertino necessitaram de correção farmacológica suplementar (Tabela IV). Não houve necessidade de complementação analgésica trans-operatória. Não se observou cafaléia pós-punção nas 48 horas pós-operatórias.

Tabela II - Tempo de latência do bloqueio sensitivo, duração da analgesia cirúrgica (Média ± Desvio Padrão) e nível do bloqueio (Moda) no período matutino e vespertino

	Analgesia		Nível Superior do Bloqueio
	Latência	Duração (min)	
Bupivacaína Matutino	179,4 ± 48,2	182,4 ± 44,9	T8
Vespertino	110,0 ± 68,7 *	171,1 ± 25,0	T6
Lidocaína Matutino	132,1 ± 63,8	115,0 ± 31,8	T10
Vespertino	85,0 ± 25,1 *	92,4 ± 21,8	T6

Teste "t" de Student: * p < 0,05

Tabela III - Tempo de latência em pacientes agrupados em diferentes horários

Horário (h)	Latências	
	Bupivacaína	Lidocaína
08	201±56	120±50
15	85±48	85±43
16	90±22	80±40

Tabela IV - Cronotoxicidade e necessidade de correção farmacológica

	Bupivacaína	Lidocaína
Necessidade de Tratamento		
Vespertino N = 3	2	1
Matutino N = 0	0	0
Terapêutica realizada		
Atropina	1	0
Metaraminol	1	1

Teste Exato de Fisher = NS

DISCUSSÃO

O Sol e os movimentos de rotação e translação da Terra foram fundamentais para a sobrevivência da raça humana. Se o sistema caótico inicial forneceu a imprevisibilidade essencial à evolução do *Homo sapiens*, a ritmicidade circadiana e/ou sazonal funcionou como atrator indispensável a sua melhor adaptação às difíceis e nem sempre previsíveis condições ambientais¹². A homeostase antecipativa permite a variação circadiana das funções biológicas (cronestesia), pois os sistemas biológicos não patológicos caracterizam-se por sua capacidade de se adaptar, retornando ao estado de equilíbrio determinado por mecanismo multioscilar interno a partir do núcleo supraquiasmático hipotalâmico interrelacionado com sistema sincronizador externo (*zeitgeber*)¹²⁻¹⁴. Em função da variabilidade cronestésica orgânica, os medicamentos ativos em membranas biológicas, como os AL, podem apresentar variação cronérgica em sua resposta na fase clara de atividade (manhã-tarde) ou na fase escura do dia (noite-madrugada). Em função da maior velocidade de condução nervosa no final da tarde, os AL podem apresentar maior atividade vespertina, pois o bloqueio do canal do sódio é dependente de voltagem e da velocidade de frequência de estímulo¹⁵⁻¹⁷.

Para melhor controlar a variável fase clara do dia (períodos M e V), alguns parâmetros ligados ao AL, ao paciente e ao tipo de cirurgia foram mantidos constantes. O AL sem adrenalina, glicose ou preservativo foi empregado com massa (60 mg de LIDO e 15 mg de BUPI) e volume (3 ml) constantes à temperatura da SO (20 a 25°C). A punção lombar e a injeção em tempo fixo (60 s) no paciente sentado, fazendo-o retornar ao decúbito dorsal horizontal em período inferior a 1 minuto, para facilitar a dispersão.

A raquianestesia com BUPI 0,5% ou LIDO a 2% sem glicose, em volumes fixos de 3 ml, além de proporcionar analgesia eficaz para cirurgia de curta duração, apresentou excelente

cardioestabilidade. Apenas três pacientes (5,9%) do período V necessitaram de correção farmacológica com vasopressor ou bloqueador muscarínico para episódios hipotensivos ou bradicárdicos. O pKa da LIDO favorece sua difusibilidade nos líquidos orgânicos (pH 7,4); o pKa mais alto da BUPI (8,1) aumenta sua ionização (96%), o que explica a menor latência da raquianestesia com a LIDO (Tabela II). Agrupando-se as latências ao lado da dispersão das duas amino-amidas pelo intervalo unitário da hora do bloqueio espinhal, evidenciaram-se latências semelhantes de analgesia entre 15:00 e 16:00 h (Tabela III). Observou-se uma analgesia significativamente mais duradoura da BUPI sobre a LIDO na raquianestesia, em função de sua maior lipossolubilidade e afinidade a proteína¹⁷. A mudança imediata da posição sentada para o decúbito dorsal em menos de um minuto diminuiu abruptamente a pressão do liquor (LCR), diminuindo a dispersão cefálica, justificando os baixos níveis de bloqueio sensitivo com mínima repercussão hemodinâmica (5,9%)¹⁸⁻²⁰. Amador *et al* verificaram que a permanência do paciente com elevação da cabeça em 10° favorecia a dispersão cefálica do anestésico bupivacaína em solução sem glicose (isobárica)²¹. Kalso *et al* detectaram níveis mais elevados de bloqueio em pacientes submetidos a raquianestesia isobárica, que permaneceram sentados por mais de 2,5 min após a punção, e níveis mais baixos no bloqueio do paciente em decúbito lateral²².

Provavelmente, a menor latência cronérgica vespertina dos AL decorreu de seu próprio mecanismo de ação: o bloqueio dos canais de sódio da membrana (voltagem-tempo dependente) seria facilitado à tarde em função da maior velocidade de condução nas fibras nervosas no período aliada à maior excitabilidade sináptica²³⁻²⁴. A maior cronotoxicidade do período vespertino também estaria relacionada com a acrofase da temperatura corporal no período V, com potencial capacidade de aumentar difusibilidade do AL por redução de seu pKa^{17,25}. Resultados de outros autores também

são relevantes para justificar uma maior cronotoxicidade entre 14:00 e 17:00 h, como o pico plasmático vespertino da adrenalina e o aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica no período diurno^{26,27}.

A ausência de falhas de analgesia com soluções sem glicose poderia ser explicada pelos tipos de cirurgias programadas (Tabela I). Fala a favor da boa qualidade analgésica a dispensa do uso de sedativo ou hipno-analgésico no per-operatório. Como a hipotensão arterial está diretamente relacionada à dose do AL e ao nível de analgesia obtido²⁰, certamente a maior extensão do bloqueio simpático favoreceu à toxicidade central da BUPI. Apenas três pacientes do grupo V necessitaram de correção farmacológica de distúrbios cárdio-circulatórios, um dos quais idoso (grupo LIDO) e outro obeso (grupo BUPI). A influência da obesidade e da idade mais avançada em facilitar a dispersão cefálica dos AL na raquianestesia, com maior probabilidade de correção farmacológica, também já foi detectada por outros autores²⁸⁻³⁰.

A reduzida toxicidade e a dispensa de complementação analgésica per-operatória demonstram que o volume fixo de 3 ml de LIDO a 2% ou de BUPI a 0,5% sem glicose, por via subaracnóidea, proporciona uma analgesia suficiente e segura para cirurgias no período matutino que exijam um nível de bloqueio abaixo de T10. A raquianestesia com soluções sem glicose constitui numa boa opção técnica para cirurgias perineais, ortopédicas dos membros inferiores e as corretivas de hérnias da parede abdominal em pacientes sincronizados. Novos estudos devem ser desenvolvidos no sentido de estudar eventual variação circadiana na eficácia e toxicidade dos AL no período noturno, além da sazonal. Eventual ritmicidade em outros tipos de bloqueio espinal ou troncular deverá ser objeto de futuros trabalhos experimentais.

RESUMO

Vale NB, Silva Neto JD, Magalhães Filho EB, Nascimento W, Pereira F, França A - Anestesia Subaracnóidea com Bupivacaína 0,5% e Lidocaína 2% Isentas de Glicose e em Dose Fixa - da Eficácia/Toxicidade Matutina e Vespertina

Justificativa e objetivos - Estudos sobre a raquianestesia isobárica (RAI) tem demonstrado sua utilidade para cirurgias perineais e ortopédicas de membros inferiores. Destacam-se a analgesia prolongada e o excelente bloqueio motor ao lado de discreta repercussão hemodinâmica. O objetivo deste estudo foi avaliar eventual variação circadiana na analgesia e dispersão cefálica das soluções de lidocaína e bupivacaína sem glicose, no períodos matutino e vespertino, em pacientes de diferentes idades.

Método - Participaram do estudo cinquenta e um pacientes, ASA I ou II, alocados aleatoriamente em dois grupos: Grupo Matutino (7-12h) e Grupo Vespertino (12-19h). A escolha do anestésico local (bupivacaína 0,5% ou lidocaína 2%) em solução isenta de glicose também foi aleatória. A punção subaracnóidea foi realizada no espaço L3 - L4 com agulha 7 (Quincke), por via mediana ou paramediana, sendo injetado o volume de 3 ml em 60 segundos. Foram pesquisados: a) latência do bloqueio sensitivo; b) dispersão cefálica da analgesia; c) duração da analgesia; d) as intercorrências e as necessidades de correção farmacológica hemodinâmica.

Resultados - A latência do bloqueio sensitivo foi maior no período matutino. Os pacientes do grupo matutino apresentaram bloqueio sensitivo mais baixo (T8 - T10) e os do grupo vespertino necessitaram correção farmacológica. Não houve necessidade de complementação analgésica per-operatória. Não se observou cefaléia nas primeiras 48 h do pós-operatório.

Conclusão - De acordo com este estudo a anestesia subaracnóidea, com solução isenta de glicose, apresenta início de analgesia mais rápido e maior dispersão cefálica à tarde, ao lado de menor toxicidade matutina.

UNITERMOS: ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína, lidocaína; TÉCNICA ANESTÉSICA: subaracnóidea

RESUMEN

Vale NB, Silva Neto JD, Magalhães Filho EB, Nascimento W, Pereira F, França A - Anestesia Subaracnóidea Isobárica con Bupivacaína 0,5% y Lidocaína 2% en Dosis Fijas - Eficácia/Toxicidad Matutina y Vespertina

Justificativa y objetivo - Estudios sobre la raquianestesia isobárica han demostrado su utilidad para cirugías perineales y ortopédicas de miembros inferiores. Se destaca la analgesia prolongada y el excelente bloqueo motor junto con la discreta repercusión hemodinámica. El objetivo de este estudio fue evaluar una eventual variación circadiana en la analgesia y dispersión cefálica de las soluciones de lidocaína y bupivacaína sin glucosa, en el periodo diurno en pacientes de edades diferentes.

Método - Del estudio, participaron cincuenta y un pacientes, ASA I y II, alocados aleatoriamente en dos grupos: Grupo Matutino (7 - 12 h) y Grupo Vespertino (12 - 19 h). La elección del anestésico local (bupivacaína 0,5% o lidocaína 2%) en solución libre de glucosa fue aleatorio. La punción subaracnóidea fue realizada en el espacio L3 - L4 con aguja 7 (Quincke), por vía mediana o paramediana, siendo inyectado el volumen de 3 ml en 60 segundos. Fueron pesquisados: a) latencia del bloqueo sensitivo; b) dispersión cefálica de la analgesia; c) duración de la analgesia; d) las interocurrencias y las necesidades de corrección farmacológica hemodinámica.

Resultados - La latencia del bloqueo sensitivo fue mayor en el periodo matutino. Los pacientes del grupo matutino presentaron bloqueo sensitivo más bajo (T8 - T10) y los del grupo vespertino necesitaron corrección farmacológica. Ho hubo necesidad de complementación analgésica per operatoria. No fue observada cefalea en las primeras 48 h del pós operatorio.

Conclusión - De acuerdo con este estudio la anestesia subaracnóidea, con solución libre de glucosa, presenta inicio de analgesia más rápida y mayor dispersión cefálica de tarde, y por otro lado, menor toxicidad matutina.

REFERÊNCIAS

01. Ekblom L, Widman B - LAC-45 and tetracaine is spinal anaesthesia. Acta Anaesth Scand(suppl), 1969; 18: 330-333.
02. Nolte H - On spinal anesthesia with isobaric bupivacaine 0.5%. Anaesthetist, 1977; 26: 33-37.
03. Gouveia MA - Bupivacaína na raque: Há vantagens? (editorial) Rev Bras Anesthesiol, 1984; 34: 1-3.
04. Almeida Neto MA, Serra-Freire RB, Oliva Filho AL, Araújo JTV - Avaliação preliminar da bupivacaína 0,5% em raquianestesia. Rev Bras Anesthesiol, 1985; 35: 113-116.
05. Bisinoto FMB, Martins Sobrinho JM, Souza MCQ, Alves Neto J, Cruvinei Jr GN, OLiveira DFF - Efeitos da adição de epinefrina à bupivacaína isobárica em anestesia subaracnóidea. Rev Bras Anesthesiol, 1994; 44: 115-119.
06. Carvalho JCA, Mathias RS, Senra WG, Torres MLA, Adam C, Vasconcellos A, Brisola N, Carvalho JM, Amaral RVG - Anestesia subaracnóidea com bupivacaína 0,5% para cesariana. Estudo comparativo entre soluções hiperbárica e isobárica. Rev Bras Anesthesiol, 1987; 37: CBA151.
07. D'Alessandro Filho N, Montechi AV - Anestesia subaracnóidea com bupivacaína 0,5%. Comparação de solução isobárica e hiperbárica. Rev Bras Anesthesiol, 1987; 6: 387-392.
08. Imbelloni LE, Cerqueiro AO, Maia CP - Bupivacaína isobárica ou hiperbárica para anestesia subaracnóidea. Rev Bras Anesthesiol, 1989; 39: 337-341.
09. Imbelloni LE, Carneiro ANG, Sobral MGC - Anestesia subaracnóidea isobárica com lidocaína 2%. Efeitos de diferentes volumes. Rev Bras Anesthesiol, 1992; 42: 131-135.
10. Imbelloni LE, Carneiro ANG, Sobral MGC - Anestesia subaracnóidea com solução isobárica de bupivacaína a 0,5%. Efeito do volume. Rev Bras Anesthesiol, 1992; 42: 253-256.
11. Justus C, Oliva Filho AL, Araújo JTV, Almeida Neto MA, Freire RBS - Anestesia subaracnóidea com bupivacaína isobárica. Avaliação clínica em pacientes traumato-ortopédicos. Comparação com a bupivacaína hiperbárica. Rev Bras Anesthesiol, 1988; 38: 177-183.
12. Reinberg AE, Labrecque G, Smolensky MH - Chronobiologie et Chronothérapie - Ritmes Biologiques. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1991.

13. Aschoff J - Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik. *Naturwissenschaften*, 1954; 41: 49-56.
14. Moore RY - Organisation and function of a central nervous system oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc*, 1983; 42: 2783-2789.
15. Reinberg A, Reinberg MA - Circadian changes of the duration of action of local anesthetics agents. *Naunym-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1977; 297: 149-152.
16. Vale NB, Vale LFB - Variação circadiana das atividades convulsivante e anticonvulsivante de amidas anestésicas locais. *Rev Bras Anesthesiol*, 1986; 36: 352-362.
17. Ritchie JM, Greene NM - Local anesthetics. In: AG Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor - Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th edition, N York Pergamon Press, 1990.
18. Tuominen MK, Kalso EA, Rosenberg PH - The effect of posture on the spread of spinal anaesthesia with isobaric 0.75% or 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 313-318.
19. Logan MR, McLure JH, Wildsmith JA - Plain bupivacaine: an unpredictable spinal anaesthetic agent. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 292.
20. Moore DC - Factors influencing spinal anesthesia. *Reg Anesth*, 1982; 7: 20-25.
21. Amador GD, Figueroa AP, Cheibub ZB - Anestesia subaracnóidea com bupivacaína isobárica. Influência da postura da anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*, 1990; 40: 259-253.
22. Kalso E, Tuominen M, Rosenberg PH - Effect of posture and some c.s.f. characteristics on spinal anaesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 1179-1184.
23. Montagna P, Liguori R, Zappia M - Diurnal fluctuation of human nerve conduction velocity. *Acta Neurol Scand*, 1985; 71: 249-251.
24. Barnes CA, MacNoughton BL, Goddard EV, Douglas RM et al - Circadian rhythm of synaptic excitability in rat and monkey central nervous system. *Science*, 1977; 197: 91-92.
25. Vale BV, Menezes AL, Capriglione M - A Cronofarmacologia e o Anestesiologista. *Rev Bras Anesthesiol*, 1990; 40: 15-27.
26. Mato M, Ookawara S, Thoyoama K, Ishizaki T - Chronobiological studies on blood brain barrier. *Experientia*, 1981; 37: 1013-1015.
27. Barnes P, Fitzgerald G, Brow M et al - Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *N Eng J Med*, 1980; 303: 263-267.
28. Pitkanen M, Haapaniemi L, Tuominen M et al - Influence of age on spinal anaesthesia with isobaric 0,5% bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 279-284.
29. Imbelloni LE, Sobral MGC - Influência da idade na anestesia subaracnóidea com bupivacaína 0,5% isobárica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1991; 41: 167-171.
30. McCulloch WJD, Littlewood DG - Influence of obesity on spinal anesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 610-614.