

## Artigo Científico

# Avaliação da Atividade Anestésica Local da S(-)Bupivacaína: Estudo Experimental In Vivo no Nervo Ciático de Rato \*

Maria P.B. Simonetti TSA<sup>1</sup>, Emilia A. Valinetti TSA<sup>2</sup>, Flávio Mauá Chaves Ferreira<sup>3</sup>

Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC - Evaluation of the Local Anesthetic Activity of S(-) Bupivacaine: Experimental Study *In Vivo* in the Rat Sciatic Nerve

**Background and Objectives** - Bupivacaine hydrochloride, is a racemic compound which has two enantiomers: S(-) bupivacaine and R(+)-bupivacaine. The last has been demonstrated to be more cardiotoxic than the former. Recently, the pharmaceutical industry has developed the technology of separation (resolution) of isomers from the racemate. Thus, the sinister form (levobupi) was prepared because this isomer is, potentially, less cardiotoxic. This new formulation is under the pre-clinical phase of investigation in our Laboratory, in order to evaluate its efficacy as local anesthetic. The present study was designed to study the blocking potency of this isomer in comparison with the racemic compound in the rat sciatic nerve preparation.

**Methods** - Eighteen rats were studied and divided into two groups: Group I animals were injected with levobupi 0.5% (0.2 ml) in the periarticular space of the right paw; Group II animals underwent the same procedure, but were injected with 0.2 ml of racemic bupivacaine. The following parameters were studied: onset, duration of motor block, intensity and duration of sensory block. The sensory block was evaluated with a pressoric stimulus (gr/sec) using an Analgesy-meter device. The Randall-Selitto's test was applied. All animals were kept under observation for 24 hours for the detection of possible sequels. Statistical significance was established by one factor analysis of variance. P values less than 0.005 were considered significant.

**Results** - The onset time was significantly shorter with levobupi. However, the duration of the motor block was similar for both local anesthetics. In terms of sensory block, there was equivalence in analgesia, evaluated by the paw withdrawal reflex. The values did not show statistical difference.

**Conclusions** - The levobupi has a similar local anesthetic potency compared to the bupivacaine racemate. The duration of motor block and the intensity and duration of sensory block confirmed that both anesthetics have the same pharmacological profile. Moreover, the onset time was markedly reduced with levobupi. This property plays an important role in clinical practice in addition to its lesser cardiotoxicity. In conclusion, the new isomeric bupivacaine will certainly be a rational alternative to the racemic bupivacaine

KEY WORDS - ANESTHETICS: Local, bupivacaine; ANIMAL: Rat

\* Trabalho realizado no Laboratório de Anestésicos Locais do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo e Apresentado como Tema Livre no 43º Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Rio de Janeiro, 1996

1 Professora Assistente Doutora do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo  
2 Mestre em Medicina, Médica Anestesiologista do Serviço de Anestesia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Estagiária do Laboratório de Anestésicos Locais do Departamento de Farmacologia da Universidade de São Paulo  
3 Médico Anestesiologista do Serviço de Anestesia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Pós-Graduando em Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Correspondência para Maria P.B. Simonetti  
Alameda Franca, 1436/161  
01422-001 São Paulo - SP

Apresentado em 20 de março de 1997  
Aceito para publicação em 23 de maio de 1997

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

O cloridrato de bupivacaína (1-butil-2',6'-piperidilidilidida) é o anestésico local mais comumente utilizado na anestesia regional. É o agente de eleição para o bloqueio peridural devido a sua grande potência e longa duração de ação, somando-se ainda a vantagem de promover bloqueio diferencial sensitivo-motor, de grande valia para a anestesia obstétrica. A estrutura química da bupivacaína contém um carbono assimétrico (carbono quiral), o qual confere a existência de dois isômeros ópticos (enantiômeros): a bupivacaína levógira ou S(-) bupivacaína (levobupi) e a dextrobupivacaína ou R(+) bupivacaína, que exibem estereo-seletividade, comportando-se portanto independentemente sob o ponto de vista farmacológico<sup>1</sup>. A bupivacaína que é disponível para uso clínico encontra-se na forma racêmica (racbupi), isto é,

contendo ambos enantiômeros na proporção equimolar de 50:50: RS(±) bupivacaína. Esta mistura é destituída de atividade óptica, uma vez que esta atividade é anulada pela presença dos dois isômeros ópticos (Figura 1).

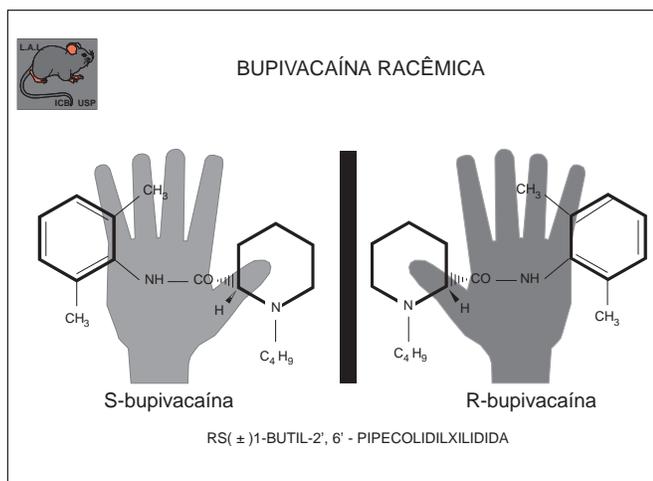


Fig 1 - Imagem Espelular da Estrutura Química da Bupivacaína

A racbupi se particulariza por ser cardiodepressora e arritmogênica, com margem de segurança muito estreita entre a dose terapêutica e aquela que induz convulsão e colapso cardiovascular<sup>2</sup>. A racbupi foi estudada intensivamente visando o entendimento desta cardiotoxicidade<sup>3,4</sup> que se caracteriza pela refratariedade aos meios de reanimação cardio-respiratórias<sup>5</sup>. Recentemente as pesquisas têm se direcionado para os componentes isoméricos da bupivacaína e as conclusões apontam para o componente dextrógiro ou R (+) bupivacaína como responsável pela gravidade desta cardiotoxicidade<sup>6-8</sup>. Em termos da atividade anestésica local e duração do bloqueio de nervo, os dois enantiômeros foram investigados no nervo ciático de ratos, sem que grandes diferenças tenham sido encontradas<sup>1</sup>. Entretanto, com a técnica de infiltração da pele de cobaia, foi demonstrada uma maior duração de ação com o enantiômero S(-) bupivacaína<sup>1</sup>. No homem, a eficácia da ação anestésica local do enantiômero levógiro foi comparado com seu antípoda, a forma dextrógiro, na anestesia

infiltrativa em voluntários<sup>9</sup>. A levobupivacaína mostrou ser aparentemente mais potente, o que foi atribuído a sua atividade vasoconstritora. Graças ao progresso tecnológico bioquímico está sendo possível a separação (resolução) do racemado de agentes anestésicos locais e tem sido possível a obtenção de formas isoméricas puras, em escala comercial. Assim, surgiu a ropivacaína<sup>10</sup>, um composto propil pipercolidil xilidida que é apresentado como um isômero puro, (S(-)ropivacaína), e já aprovado para uso clínico.

No Departamento de Tecnologia Bioquímica Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo foi desenvolvida a tecnologia de separação do racemado da bupivacaína, permitindo a obtenção da bupivacaína levógiro ou S(-) bupivacaína. Este novo anestésico local está sendo submetido à avaliação pré-clínica, visando a investigação da atividade anestésica local quanto à atividade bloqueadora do nervo, neurotoxicidade e quanto ao efeito depressor cardíaco, de conformidade com os Princípios Gerais de Avaliação de Fármacos<sup>11</sup>.

Com o objetivo de investigar a atividade anestésica local da levobupi ou S(-) bupivacaína, esta pesquisa foi conduzida no modelo nervo ciático de rato *in vivo*. Os ensaios foram encobertos e comparou-se este novo anestésico local com a bupivacaína comercialmente disponível: a bupivacaína racêmica ou RS(±) bupivacaína (racbupi) quanto à eficácia bloqueadora motora e sensitiva.

## MÉTODO

Este estudo foi conduzido em acordo com as normas do *Ethical Standards of the International Association for the Study of Pain*<sup>12</sup>. Nesta pesquisa foram utilizados 19 ratos Wistar, adultos (pesando 180 a 250 gramas). Os ratos foram aclimatizados no laboratório por oito dias antes do experimento, com livre acesso para água e alimento e submetidos duas vezes à condição experimental antes do ensaio. Os ex-

perimentos foram realizados em ambiente tranquilo e conduzidos pelo mesmo pesquisador, que desconhecia a droga injetada.

Os anestésicos locais foram codificados como solução A e B. Os animais foram aleatoriamente divididos em dois grupos. No grupo 1 (n=9) foi ensaiada a solução A (levobupi a 0,5%) e no grupo II (n=9) a solução B (racbupi 0,5%).

Todos os animais (n=18) foram injetados com 0,2 ml da solução (1 mg) de um dos anestésicos locais, na região periarticular do membro posterior direito, no espaço poplíteo (trajeto do nervo ciático), segundo a técnica de Truant<sup>13</sup>. Os animais foram observados até 24 horas após a realização do bloqueio para detecção de eventuais seqüelas. Nesta pesquisa foram estudadas três variáveis: tempo de instalação do efeito (latência), duração do bloqueio motor e intensidade do bloqueio sensitivo. Estas variáveis foram analisadas independentemente.

#### Avaliação da latência e do bloqueio motor

A latência do bloqueio motor foi definida como o tempo transcorrido entre o momento da injeção e a perda do controle motor, evidenciado pela hiperextensão da pata e fechamento dos dedos e claudicação do membro posterior. A duração do bloqueio motor foi definida como o tempo transcorrido entre a instalação e o desaparecimento destes sinais.

#### Avaliação do bloqueio sensitivo

Para esta avaliação foi utilizado o estímulo pressórico com o equipamento *analgesímetro para pata de rato*. Este equipamento permite a quantificação da analgesia pelo teste de Randall-Selitto<sup>14</sup>, Figuras 2 e 3.

Este equipamento é constituído por um pedal que, quando acionado pelo operador, transmite uma pressão sobre um cone pontiagudo de teflon. A pressão transmitida é quantificada por um cursor móvel que desliza sobre uma escala linear e fornece os valores pressóri-

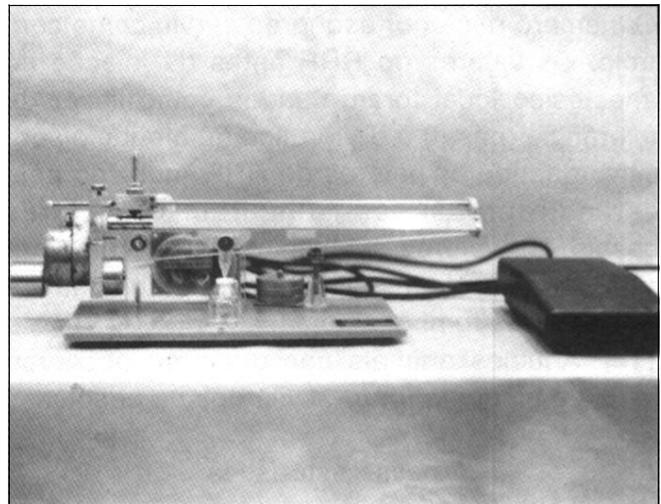


Fig 2 - Analgesímetro e Pedal (Analgesy-Meter for Rat Paw - Ugo Basile - Italy)

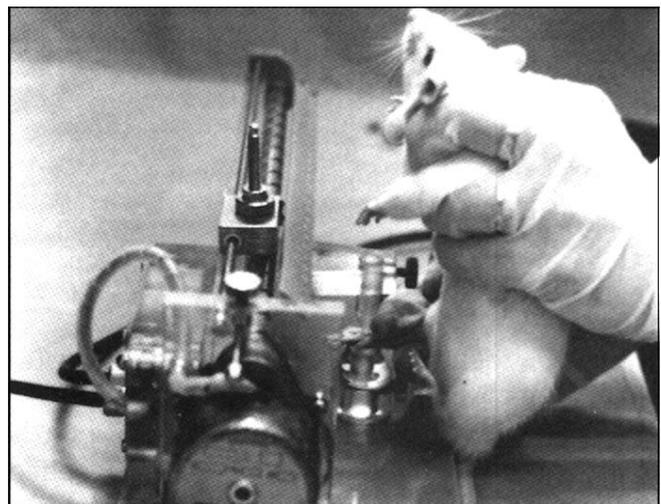


Fig 3 - Medição em Gramas/Segundo da Resposta (RRP) ao Estímulo Pressórico sobre a Pata Traseira Direita do Rato

cos em gramas/segundo. Os animais foram testados através da colocação da pata sob este cone e a pressão imposta pelo pedal (gramas/segundo) foi lida na escala.

A dor produzida pelo estímulo pressórico induz o animal a exibir vocalização e reflexo de retirada da pata. Utilizamos o reflexo de retirada da pata (RRP) como indicativo do grau de tolerância do animal ao estímulo nódico. O estímulo pressórico aplicado à pata dos animais foi aumentado numa intensidade constante até o aparecimento do RRP. Adotamos o limite de 300 gramas/segundo para evitar lesão tecidual.

O membro posterior esquerdo serviu como controle. Os valores do RRP antes da injeção do anestésico local foram usados como limiar de tolerância (basal) e de término do bloqueio sensitivo quando os valores do RRP, induzido pelo estímulo pressórico, atingiram os valores basais. Os valores sublimiars não foram considerados. Nesta investigação foram estudados os seguintes tempos: T<sub>0</sub> (basal); T<sub>60</sub>; T<sub>90</sub>; T<sub>120</sub> e T<sub>150</sub>. Aqueles animais nos quais se observou falha do bloqueio foram excluídos da pesquisa.

#### Análise estatística

A análise estatística empregada foi o teste *t* de Student e a análise de variância (ANOVA) seguida por comparações múltiplas pelo método de Tukey. O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Latência e Duração do Bloqueio Motor

Os resultados estão sumarizados na Tabela I e nas Figuras 4 e 5.

A injeção de 0,2 ml de levobupivacaína 0,5% (1 mg) ou de racbupivacaína 0,5% (1 mg) no espaço poplíteo do membro posterior do rato induziu bloqueio do nervo ciático (Figura 6), que foi visualizado pela hiperextensão da pata, fechamento dos dedos e claudicação, Figura 7.

O tempo de aparecimento destes sinais foi de  $6,86 \pm 1,09$  e  $9,44 \pm 1,08$  minutos, respectivamente. Estes valores foram estatisticamente significativos (ANOVA 0,05%).

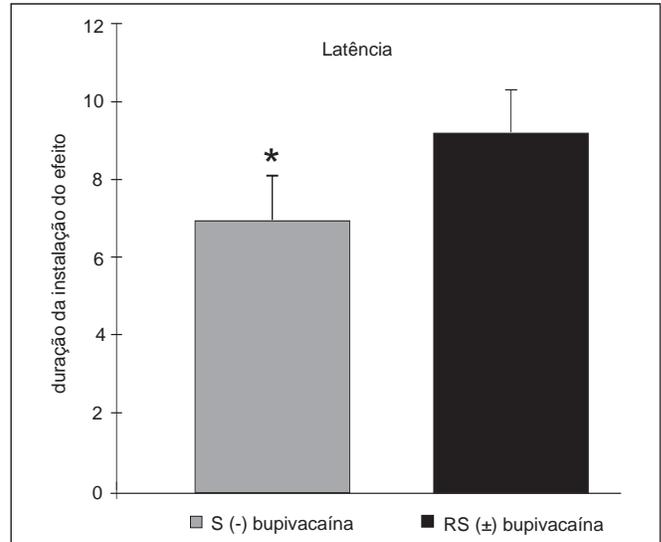


Fig 4 - Tempo de Latência (Min) da S(-) Bupivacaína 0,5% e RS(±) Bupivacaína 0,5% após Injeção na Região Periarticular do Membro Posterior do Rato

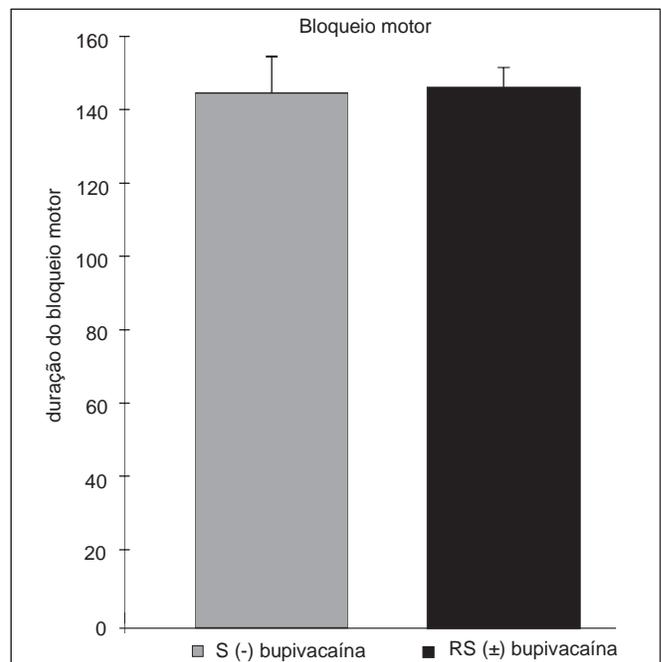


Fig 5 - Tempo de Duração (Min) da S(-) Bupivacaína 0,5% e da RS(±) Bupivacaína 0,5% após Injeção na Região Periarticular do Membro Posterior do Rato

Tabela I - Tempo de Latência e Duração do Bloqueio Motor com S(-) Bupivacaína e RS(±) Bupivacaína (Minutos)

Anestésico Local	n	Latência $\bar{X} \pm \text{EPM}$	Duração do Bloqueio Motor $\bar{X} \pm \text{EPM}$
S(-) bupivacaína 0,5%	9	6,86 ± 1,09 *	143,90 ± 10,98
RS(±) bupivacaína 0,5%	9	9,44 ± 1,08	141,11 ± 4,55

n = número de experimentos.

\* $p <$  quando comparado à medida dos valores obtidos com RS(±) bupivacaína

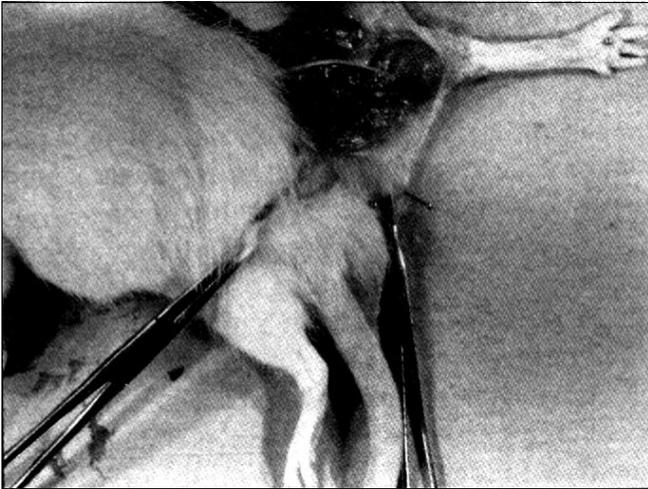


Fig 6 - Trajeto do Nervo Ciático no Espaço Poplíteo da Pata Traseira Direita do Rato



Fig 7 - Bloqueio do Nervo Ciático Mostrando Hiperextensão da Pata Traseira e Fechamento dos Dedos

A duração do bloqueio motor tendeu ser maior com a levobupi em relação a racbupi. O tempo de recuperação do bloqueio foi de  $143,9 \pm 10,98$  minutos e  $141,11 \pm 4,55$  minutos, respectivamente, entretanto estes valores não mostraram significância estatística.

#### Quantificação e Duração do Bloqueio Sensitivo

A antinocicepção, que reflete o grau de tolerância ao estímulo pressórico, apresentou o RRP com valores em gramas/segundo que não diferiram entre os dois anestésicos locais, sob o ponto de vista estatístico.

O decurso temporal dos valores que promoveram o RRP mostra que houve paralelismo entre as curvas. O valores limiares (basais) de todos os animais do Grupo I foram inferiores aos do Grupo II ( $T_0$ ). No instante  $T_{60}$  a RRP foi respectivamente  $110,5 \pm 6,34$  gramas/segundo com a levobupi e  $111 \pm 10,2$  gramas/segundo com a racbupi, enquanto que no instante  $T_{90}$ , os valores que determinaram a RRP foram  $105,0 \pm 21$  gramas/segundo e  $115,5 \pm 7,2$  gramas/segundo, respectivamente para a levobupi e racbupi, sem significância estatística (ANOVA  $p < 0,05$ ). O término do bloqueio sensitivo pareceu ter a mesma duração do bloqueio motor, ( $143 \pm 10,9$  minutos com a levobupi e  $141 \pm 4,55$  minutos com a racbupi), Tabela I.

Ao se confrontar este tempo com os instantes  $T_{120}$  e  $T_{150}$  do bloqueio sensitivo (nos quais o RRP foi respectivamente  $97,7 \pm 15,4$  e  $105,5 \pm 15$  gramas/segundo e  $70,0 \pm 19,2$  e  $77,2 \pm 21,6$  gramas/segundo) pareceu que o término da analgesia se situou entre os tempos  $T_{120}$  e  $T_{150}$ , que coincide com o desaparecimento dos sinais de bloqueio motor. Os valores de tolerância ao estímulo pressórico, no instante  $T_{150}$ , demonstrou haver hiperestesia, uma vez que o efeito antinociceptivo mostrado pelo RRP ocorreu com valores inferiores aos limiares (basais) com ambos os anestésicos locais, Tabela II e figura 8.

Tabela II - Valores (G/Seg) do RRP (Reflexo de Retirada da Pata) em Diferentes Tempos (Min), obtidos com a S(-) bupivacaína 0,5% e com a RS(±) bupivacaína 0,5%

RRP (min)	Bloqueio sensitivo	
	S(-) bupivacaína n=9 (g/seg)	RS(±) bupivacaína n=9 (g/seg)
	$\bar{X} \pm \text{EPM}$	$\bar{X} \pm \text{EPM}$
$T_0$	$87,8 \pm 16,2$	$92,8 \pm 17$
$T_{30}$	$97,8 \pm 10$	$103,3 \pm 8,3$
$T_{60}$	$110,6 \pm 6,3$	$111,1 \pm 10,2$
$T_{90}$	$105 \pm 21$	$115,6 \pm 7,3$
$T_{120}$	$97,8 \pm 15,4$	$105,6 \pm 15$
$T_{150}$	$70 \pm 19,2$	$77,2 \pm 21,7$

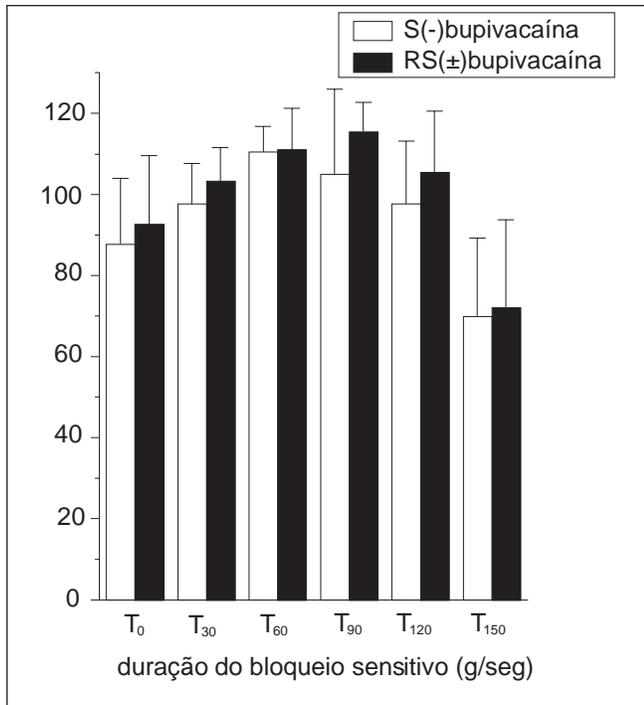


Fig 8 - Decurso Temporal da Analgesia Induzida pela S(-) bupivacaína 0,5% e pela RS(±) bupivacaína 0,5%

Em todos os animais submetidos à injeção com os dois anestésicos locais houve completa recuperação, tanto do bloqueio motor quanto do bloqueio sensitivo. Não foram detectadas seqüelas motoras ou sinais comportamentais que sugerissem irritação local. Não ocorreu nenhum caso de toxicidade sistêmica. Houve falha de bloqueio em dois animais, sendo um de cada grupo, e foram excluídos da pesquisa.

## DISCUSSÃO

O nervo ciático é um modelo experimental que fornece os meios para a avaliação do tempo de instalação e duração do bloqueio motor<sup>15</sup> e a quantificação do bloqueio sensitivo com anestésicos locais<sup>16</sup>. Este modelo também permite detectar a neurotoxicidade potencial de anestésicos locais<sup>15</sup>. O nervo ciático portanto se constitui no ponto de partida para o estudo de anestésicos locais em animal intacto, compondo com as investigações *in vitro* os requisitos da fase pré-clínica de novos compostos, antes das fases de investigação no homem. Esta meto-

dologia é, por conseguinte, obrigatória para o estudo de novos anestésicos locais<sup>16</sup>. Recentemente, Akerman e col<sup>17</sup> e Feldman e Covino<sup>15</sup> se utilizaram desta preparação na avaliação pré-clínica da forma levógira da (p)ropivacaína, comparando-a com a bupivacaína racêmica.

Embora a separação da bupivacaína racêmica em escala industrial seja uma conquista recente que permitiu a obtenção do enantiômero levógiro, os estudos de avaliação deste composto vem progredindo rapidamente. Assim, a comparação entre a levobupivacaína e a bupivacaína racêmica já se encontra na fase de experimentação em humanos<sup>18</sup>, sendo avaliada a propriedade bloqueadora sensitiva com o modelo nervo ulnar, em voluntários. Recentemente a levobupi foi comparada com a racbupi na anestesia peridural em pacientes cirúrgicos, tendo se confirmado a semelhança quanto à potência anestésica local e eficácia com esta técnica, além de reduzida cardiotoxicidade potencial com a levobupi em relação à racbupi<sup>19</sup>.

Contudo, fomos motivados a conduzir esta pesquisa devido a inexistência de um estudo detalhado comparando estes anestésicos locais quanto à latência e duração do bloqueio e quantificação da atividade antinociceptiva no modelo nervo ciático *in vivo*.

Nossos resultados demonstraram que houve redução no tempo de aparecimento do bloqueio motor com a levobupi em relação à racbupi. A explicação para este achado encontra respaldo na enantio-seletividade. As primeiras evidências de comportamento farmacológico diferente dos enantiômeros suscitaram a hipótese de estereo-seletividade na ligação droga-receptor. Aberg<sup>1</sup> investigou a propriedade bloqueadora do nervo em animais com enantiômeros de diferentes anestésicos locais e observou que estas diferenças quanto à duração do bloqueio dever-se-ia a estereo-seletividade da forma levógira para os vasos. Esta forma promovia vasoconstrição, sendo responsável pelo prolongamento do efeito bloqueador. Esta hipótese veio a se confirmar quando os isômeros da bupivacaína (levógiro e dextrógiro) foram compara-

dos na anestesia infiltrativa no homem por Aps e Reynolds<sup>9</sup>. A bupivacaína levógira exibiu maior potência bloqueadora em relação à dextrobupivacaína, tendo sido esta maior potência atribuída à vasoconstrição. Esta estereo-seletividade para os vasos foi referida para a ropivacaína por Akerman e col<sup>17</sup>, quando realizava a fase pré-clínica da investigação com este anestésico local. Recentemente, na investigação em pele de porco (que se assemelha à pele humana), a ropivacaína induziu diminuição do fluxo sanguíneo com a mesma intensidade da epinefrina<sup>21</sup>; no homem, a medida da fluxometria com raios laser corroborou com os achados experimentais<sup>20</sup> quanto à vasoconstrição. Esta enantio-seletividade parece ser uma propriedade das formas levógiras que, ao exercerem este efeito vasoconstritor, favorece uma maior oferta de moléculas do anestésico local ao tecido neural, o que teria contribuído para a diminuição de latência que obtivemos. Além do que, esta vasoconstrição pode ter promovido modificações na cinética de absorção do anestésico local no nervo ciático<sup>9,17</sup>, responsável pela rápida instalação do efeito. Em contrapartida, este mesmo raciocínio é válido para explicar o maior tempo da latência da racbupi. A diminuição da forma levógira em 50% na mistura racêmica deve ter contribuído para reduzir o componente enantio-seletivo do vaso e, por isso, a latência com a mistura racêmica é mais prolongada, em relação a levobupi. Em outras palavras, a atividade vasoconstritora é dada principalmente pela forma levógira, indicando que esta forma é a dominante na mistura racêmica, quanto à vasoconstrição.

Nosso modelo experimental se mostrou fidedigno na avaliação desta variável. Utilizando o mesmo método, Valinetti<sup>22</sup> encontrou o mesmo tempo de latência com a bupivacaína racêmica que obtivemos na presente pesquisa.

A estero-seletividade para o nervo, contudo, não ficou explícita neste estudo, uma vez que a potência bloqueadora dos dois anestésicos se equivaleram, embora a levobupi tendesse a ter uma maior duração, embora não signifi-

cante do ponto de vista estatístico. Este achado permite admitir que esta enantio-seletividade é importante para o vaso com as técnicas infiltrativas. Esta enantio-seletividade confere uma vantagem para a ropivacaína<sup>15,17,20,21</sup>, que dispensa o uso de epinefrina.

Nossos resultados, ao evidenciarem a mesma potência bloqueadora da levobupi em relação à racbupi, permitem inferir que a condição estereoisomérica não modifica o perfil farmacológico da bupivacaína (racêmica). Portanto permite-se concluir que a forma isomérica (levobupi) preserva este perfil. Neste particular ressalta-se a lipossolubilidade e a ligação protéica, que é conferida pela grande cadeia butílica existente na estrutura molecular<sup>23</sup>. E esta particularidade fornecida pela fórmula molecular se constitui no fator mais importante para o bloqueio de grandes fibras mielinizadas A, que é a maior vantagem encontrada no perfil farmacológico do racemado da bupivacaína<sup>23</sup>.

Quanto ao bloqueio sensitivo, nossos resultados mostraram um paralelismo entre os dois anestésicos locais quanto à resposta dos animais aos estímulos nódicos. Com uma análise mais detalhada dos valores da RRP (Figura 6), a levobupi pareceu ter atividade bloqueadora sensitiva menor que a racbupi. Entretanto, os animais do Grupo I exibiram um limiar mais baixo de tolerância ao estímulo pressórico, de tal modo que no instante T<sub>60</sub> ambos os anestésicos locais se equivaleram quanto à capacidade de suportar o estímulo pressórico. Em contrapartida, no instante T<sub>90</sub>, nos quais os valores do RRP foram menores, não houve significância estatística. Destes resultados pode-se inferir que a forma levógira, ao contrário do que foi demonstrado para a ropivacaína<sup>17,24</sup>, não exibe enantio-seletividade para as fibras mielinizadas C nas concentrações utilizadas nesta investigação.

O bloqueio diferencial sensitivo-motor, uma vantagem da bupivacaína (racêmica), não foi visto neste estudo. Contudo esta propriedade merece ser avaliada com a levobupi, numa investigação na qual sejam analisadas várias con-

centrações deste agente com um número maior de animais. Nossa casuística, entretanto, está em concordância com os estudos pré-clínicos de Akerman e col<sup>17</sup>, que utilizaram apenas seis animais para a avaliação da ropivacaína no modelo nervo ciático de cobaia.

O bloqueio sensitivo com a levobupi está sendo investigado na fase II da experimentação clínica<sup>18,19</sup>. As conclusões obtidas quanto ao bloqueio sensitivo entre a bupivacaína levógira e a bupivacaína racêmica, com a técnica do nervo ulnar, não evidenciaram diferença entre os dois anestésicos locais. Assim, nossos resultados estão em acordo com aqueles encontrados na experimentação em humanos<sup>18,19</sup>.

A recuperação do bloqueio do nervo ciático foi completa, em todos os animais estudados. Não foram detectados quaisquer sinais aparentes de toxicidade neural, até 24 horas após a realização da pesquisa. Entretanto, estudos histológicos para detecção de eventual irritação da levobupi em nervo periférico e na medula espinhal estão em curso nesse laboratório. Não ocorreu também manifestação de toxicidade sistêmica em nenhum animal.

Concluindo, a nova formulação da bupivacaína (levobupi), que se encontra sob investigação na fase pré-clínica de avaliação, mostrou-se vantajosa quanto à redução do tempo de instalação do efeito; foi eficaz em promover bloqueio do nervo com a mesma potência anestésica da bupivacaína racêmica, induzindo bloqueio motor semelhante em qualidade e duração e demonstrou propriedade antinociceptiva semelhante a da bupivacaína racêmica. A levobupi, portanto, conserva o perfil farmacológico da bupivacaína que é utilizada na anestesia clínica.

Além disso, a levobupi apresenta a vantagem maior de estar *descontaminada*<sup>25,26</sup> do componente cardiotoxíco, o isômero dextrógiro, que é responsável pelo agravamento da toxicidade<sup>6-8</sup>. Este novo anestésico local certamente virá a se constituir numa alternativa racional para a bupivacaína racêmica.

Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC  
- Avaliação da Atividade Anestésica Local da S(-) Bupivacaína: Estudo Experimental *In Vivo* no Nervo Ciático de Rato

**Justificativa e Objetivos** - *O cloridrato de bupivacaína utilizado clinicamente é uma mistura racêmica de dois enantiômeros: a S(-) bupivacaína e a R(+)-bupivacaína. Tem sido demonstrado que a R(+)-bupivacaína (isômero dextrógiro) é mais cardiotoxíca. Recentemente a Indústria Farmacêutica desenvolveu a técnica de separação (resolução) dos enantiômeros, preparando a bupivacaína isomérica levógira, por apresentar menor efeito cardiotoxíco potencial. Este novo anestésico local (levobupivacaína) está sendo submetido à fase pré-clínica para avaliação de sua eficácia como anestésico local. Com o intuito de investigar a atividade bloqueadora de nervo periférico, a levobupivacaína foi comparada com a bupivacaína racêmica em nervo ciático de rato.*

**Método** - *Foram estudados dezoito ratos, divididos em dois grupos: Grupo I, (n=9), foi injetada levobupivacaína 0,5% (0,2 ml) na região periarticular da pata direita, no trajeto do nervo ciático; Grupo II, (n=9), foi injetado 0,2 ml da bupivacaína racêmica 0,5%, utilizando-se a mesma técnica. Foram estudados: o tempo de instalação do efeito (latência), duração do bloqueio motor e bloqueio sensitivo. Para a avaliação do bloqueio sensitivo foi produzido um estímulo pressórico (gramas/segundo) com o equipamento Analgesy-meter, e aplicado o teste de Randall-Selitto. Os animais foram observados por 24 horas para detecção de eventuais seqüelas.*

**Resultados** - *O tempo de instalação do efeito (latência) foi significativamente menor com a levobupi (Grupo I), enquanto que a duração do bloqueio foi igual com os dois anestésicos locais (Grupos I e II). Quanto ao bloqueio sensitivo houve equivalência quanto à analgesia, evidenciada pelo reflexo de retirada da pata (RRP), cujos valores em gramas/segundo foram semelhantes nos dois grupos, sem significância estatística. Não foram detectadas seqüelas motoras ou sinais comportamentais que sugerissem irritação local em todos os animais estudados.*

**Conclusões** - A levobupivacaína apresenta a mesma eficácia bloqueadora da mistura racêmica. A duração do bloqueio motor e intensidade e duração do bloqueio sensitivo confirmam que ambos os anestésicos têm o mesmo perfil farmacológico. O tempo de instalação, contudo, foi marcadamente reduzido com a levobupivacaína, sendo uma vantagem a qual se soma sua menor cardiotoxicidade potencial. Este novo anestésico local certamente virá a se constituir numa alternativa racional para a bupivacaína racêmica.

**UNITERMOS** - ANESTÉSICOS: Local, bupivacaína; ANIMAL: Rato

Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC  
- Evaluación de la Actividad Anestésica Local de la S(-) Bupivacaína: Estudio Experimental *In Vivo* en el Nervio Ciático de Ratones

**Justificativa y Objetivos** - El clorhidrato de bupivacaína utilizado clinicamente es una mezcla racémica de dos enantiómeros: a S(-) bupivacaína y la R(+)bupivacaína. Fue demostrado que la R(+) bupivacaína (isómero dextrógiro) es mas cardiotóxica. Recientemente la Industria Farmacéutica desarrolló la técnica de separación (resolución) de los enantiómeros, preparando la bupivacaína isomérica levógira, por presentar menor efecto potencial cardiotóxico. Este nuevo anestésico local (levobupivacaína) está siendo sometido a la parte pré-clínica para evaluación de su eficacia como anestésico local. Con el intento de investigar la actividad bloqueadora del nervio periférico, la levobupivacaína fue comparada con la bupivacaína racémica en el nervio ciático de ratones.

**Método** - Fueron estudiados dieciocho ratones, divididos en dos grupos: Grupo I, (n=9), fue inyectado levobupivacaína 0,5% (0,2 ml) en la región periarticular de la pata derecha, en el trayecto del nervio ciático; Grupo II, (n=9), fue inyectado 0,2 ml de la bupivacaína racémica 0,5%, utilizándose la misma técnica. Fueron estudiados: el tiempo de instalación del efecto (latencia), duración del bloqueio sensitivo. Para la evaluación del bloqueio sensitivo fue producido un estímulo presórico (gramas/segundo) con el equipamiento Analgesy-meter, y aplicado

el test de Randall-Selitto. Los animales fueron observados por 24 horas para la detección de casuales consecuencias.

**Resultados** - El tiempo de instalación del efecto (latencia) fue significativamente menor con la levobupi (Grupo I), encuanto que la duración del bloqueio fue igual con los dos anestésicos locales (Grupos I e II). En lo que se refiere al bloqueio sensitivo hubo equivalencia referente a la analgesia, evidenciada por el reflejo de la retirada de la pata (RRP), cuyos valores en gramas/segundo fueron semejantes en los dos grupos, sin estadística significativa. No fueron detectadas consecuencias motoras o señales comportamentales que pudieran sugerir irritación local en todos los animales estudiados.

**Conclusiones** - La levobupivacaína presenta la misma eficacia bloqueadora de la mezcla racémica. La duración del bloqueio motor y intensidad y duración del bloqueio sensitivo confirman que ambos os anestésicos tienen el mismo perfil farmacológico. El tiempo de instalación, con todo eso, fue marcadamente reducido con la levobupivacaína, siendo una ventaja a la cual se le agrega su menor cardiotoxicidad potencial. Este nuevo anestésico local ciertamente vendrá a establecerse como alternativa racional para la bupivacaína racémica.

#### AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado graças ao patrocínio da Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira - SP, a quem expressamos os nossos agradecimentos.

#### REFERÊNCIAS

01. Aberg G - Toxicological and local effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*,1972;31:273-286.
02. Liu PL, Feldman HS, Giasi R et al - Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth Analg*, 1983;62: 375-379.
03. Clarkson C, Hondeghem L - Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 1985;62:396-405.

04. Butterworth JF, Brownlow RC, Leith JP et al - Bupivacaine inhibits cyclic-3',5'-adenosine monophosphate production: a possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology*, 1993;79:88-95.
05. Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979;51:285-286.
06. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeken N et al - Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol*, 1991;103:1275-1281.
07. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV - Enantiomer-specific effect of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth*, 1992;17:311-316.
08. Mazoit JX, Boico O, Samii K - Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg*, 1993;77:477-482.
09. Aps C, Reynolds F - An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Pharmacol*, 1978;6:66-68.
10. Simonetti MPB - Ropivacaina: estado atual e perspectivas futuras. *Rev Bras Anesthesiol*, 1995;45:131-140.
11. Sertié JAA, Basile A - Princípios Gerais de Avaliação de Fármacos, em: *Farmacologia Integrada*. Vol II, São Paulo, Atheneu, 1988; 17-23.
12. Committee for Research and Ethical Issues of the IASP - Ethical standards for investigations of experimental pain in animals. *Pain*, 1983;16:109-110.
13. Truant AP - Studies on pharmacology of mepivacaine (orocaine), a local anesthetic. *Arch Int Pharmacodyn*, 1958;115:483-497.
14. Randall LO, Selitto JJ - A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn*, 1957;11:409-419.
15. Feldman HS, Covino BG - Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog. *Anesth Analg*, 1988;67:1047-1052.
16. Grant GJ, Vermeulen K, Zakowski MI et al - A rat sciatic nerve model for independent assessment of sensory and block induced by local anesthetics. *Anesth Analg*, 1992;75:889-894.
17. Akerman B, Bhelberg IB, Trossik C - Primary evaluation of the local anaesthetic properties of amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988;32:571-578.
18. Chiroscience sponsored study, ICR project number 005276. Apud - Gristwood R, Bardsley H, Baker H: Reduced cardiotoxicity of levobupivacaine compared with racemic bupivacaine (Marcaine): new clinical evidence. *Exp Opin Invest Drugs*, 1994;3:1209-1212.
19. Faccenda KA, Cox C, Gilhooly G et al - Extradural levobupivacaine: a comparison with racemic bupivacaine. *Reg Anesth*, 1997(Supp),22;2S:64.
20. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC - Effects of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology*, 1989;71:69-74.
21. Guinard JP, Carpenter RL, Morell RC - Effects of local anesthetic concentration on the capillary blood flow in human skin. *Reg Anesth*, 1992;17:317-321.
22. Valinetti E - Estudo dos efeitos da clonidina e da associação clonidina/anestésicos locais no nervo periférico de rato. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina, 1995.
23. de Jong RH - On the Horizon, em: *Local Anesthetics*. St Louis, Mosby-Year Book, 1994;381-401.
24. Rosenberg PH, Heinonen E - Differential sensitivity of A and C nerve fibers to long-action amide local anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1983;55:163-167.
25. Simonetti MPB - A contribuição da quiralidade na qualidade total na Anestesia Regional. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:86-88.
26. Simonetti MPB, Fernandes L - S(-) bupivacaine and RS(±) bupivacaine: A comparison of effects on the right and left atria of the rat. *Reg Anesth*, 1997; 22 (Supp 2S):58.