

Rapacurônio: Chegou o Substituto da Succinilcolina?

Senhor Editor,

A popularidade da succinilcolina, em seus quase 50 anos de uso, deve-se ao seu rápido início de ação, propiciando excelentes condições de intubação traqueal, aliada a sua breve duração de ação. No entanto, esse bloqueador neuromuscular apresenta importantes efeitos colaterais¹ e esforços tem sido despendidos na tentativa de substituí-lo.

A busca de um relaxante com características adespolarizantes resultou na síntese do rocurônio, que apresenta uma baixa potência e, conseqüentemente, uma rápida instalação. Contudo, o seu perfil difere da succinilcolina principalmente pela duração de ação, considerada intermediária.

Ainda modificando-se a molécula do vecurônio, chegou-se ao desenvolvimento de três compostos de rápida instalação: o ORG 9487, o ORG 9453 e o ORG 9489. Estudo em humanos² mostrou que os dois primeiros apresentam um perfil semelhante ao da succinilcolina, enquanto que o último mostra uma duração semelhante a do rocurônio. A característica comum é a baixa potência.

A relação entre rápida instalação e baixa potência foi explicada por Bowman e cols³ pela lei de ação das massas, isto é, a injeção de maior número de moléculas aumenta o gradiente de concentração entre o plasma e a junção neuromuscular, abreviando a latência. A outra explicação, baseada em registros farmacocinéticos mostra que, quanto mais rápido é o declínio na concentração plasmática, maior é o equilíbrio entre o plasma e a biofase e, conseqüentemente, mais rápido é o início de ação^{4,5}. Esses novos compostos análogos do vecurônio apresentam uma outra característica que pode contribuir para a explicação da rápida instalação. Em animais de laboratório, o ORG 9487, o ORG 9453 e o ORG 9489 mostraram ser bloqueadores dos canais de cálcio⁴, fenômeno que inicia imediatamente após a injeção. O resultado desse efeito é um aumento do fluxo sanguíneo muscular⁵, com conseqüente aceleração da velocidade de equilíbrio entre o plasma e a biofase. A diminuição da liberação de acetilcolina do terminal nervoso, e a diminuição da contratilidade muscular também podem contribuir para o efeito⁴.

O análogo 16-N-alil-17 propionato (ORG 9487) foi denominado de rapacurônio. É um composto mais lipofílico, de fraca potência (DE95 de 1,15 mg.kg⁻¹), cujas características farmacocinéticas não se alteram com a idade⁷. Os primeiros estudos mostraram um início de ação de cerca de 83 segundos, excelentes condições de intubação traqueal, e uma duração clínica (T 25%) de aproximadamente oito minutos. Uma característica que parece ser única entre os bloqueadores neuromusculares é a rápida reversão com anticolinesterásico a partir de graus profundos de curarização. Por esse motivo,

quando se deseja uma rápida reversão, pode-se associar a neostigmina praticamente de imediato após o término da injeção do rapacurônio⁸.

Estudos mais recentes⁹, comparando as condições de intubação traqueal por escala clínica entre succinilcolina e rapacurônio, registraram maior pontuação para a succinilcolina. Essa pontuação positiva foi relacionada à: laringoscopia mais fácil, as cordas vocais mais abduzidas e menor incidência de tosse e movimentos de membros após inserção do tubo traqueal (90 x 80%, 91 x 79%, 96 x 90%, 87 x 66% para a succinilcolina e rapacurônio respectivamente). Assim, para uma intubação traqueal adequada aos 60 segundos, Bevan e cols¹⁰ sugerem o uso de 2 mg.kg⁻¹. Com essa dose, no entanto, a recuperação de T4/T1 em 0,7 fica em torno de 56-83 minutos.

A seletividade vagal/bloqueio neuromuscular (dose para reduzir a bradicardia induzida por estimulação vagal em 50%/dose para produzir um bloqueio de T1 em 50%) é 3 para o rapacurônio e para o pancurônio, e é 50 para o vecurônio¹¹. Assim, pode-se esperar algum efeito taquicardizante. De fato, em seres humanos, 11 e 36% dos pacientes apresentam taquicardia com anestesia com fentanil/propofol e fentanil/tiopental respectivamente⁹.

Apesar de autores terem registrado 10% de efeitos indesejáveis sobre a ventilação, ainda não há estudos conclusivos sobre a liberação de histamina⁹.

Outros autores^{12,13} observaram que a recuperação espontânea após infusão contínua foi mais longa do que após uma dose única, sugerindo que o rapacurônio, nessa forma de administração, altera a sua característica para bloqueador neuromuscular de ação intermediária.

O perfil farmacológico da dose única é pouco afetado na insuficiência renal. No entanto, a depuração diminuída com a presença do seu metabólito ativo (3 - desacetil) pode conduzir a um efeito prolongado¹³.

O rapacurônio apresenta-se como um "potencial" bloqueador neuromuscular para uso em seqüência rápida de intubação traqueal. Mas a despeito de apresentar boas condições de intubação aos 60 segundos, e uma rápida reversão com neostigmina, algumas questões ainda permanecem sem resposta definitiva. Entre elas figuram os efeitos sobre a ventilação, a recuperação na presença de insuficiência renal/hepática, e a presença de metabólito ativo com efeito clínico significativo. Como para os bloqueadores neuromusculares não existe um modelo animal ideal, só a experiência clínica poderá consagrar o rapacurônio como a droga de eleição para o paciente com estômago cheio. Até lá, a velha succinilcolina permanece como droga de escolha para a indução rápida.

Atenciosamente.

Maria Cristina Simões de Almeida
Rua Bocaiúva 2040/401
88015 530 Florianópolis, SC
E-mail: hahaha@matrix.com.br

REFERÊNCIAS

01. Lee C - Succinylcholine update. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1993; 6:709-714.
02. Wierda JMKH, Kleef UW, Agoston S - Preliminary investigations of the clinical pharmacology of three short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents, *Org 9453*, *Org 9489* and *Org 9487*. *Can J Anaesth*, 1994;41:213-220.
03. Bowman WC, Rodger IW, Houston J et al - Structure: action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. *Anesthesiology*, 1988;69:57-62.
04. Wierda JMKH, Proost JH, Muir AW et al - Design of drugs for rapid onset. *Anaesthetic Pharmacology Review*, 1993;1:57-68.
05. Wright PMC, Brown R, Lau M et al - A pharmacodynamic explanation for the rapid onset/offset of rapacuronium bromide. *Anesthesiology*, 1999;90:16-23.
06. Drexler H, Truog AG, Just H et al - Effects of calcium blockade and converting-enzyme inhibition on regional blood flow in a conscious rat model of heart failure. *Klin Wochenschr*, 1985;63:262-267.
07. Fisher DM, Kahwaji R, Bevan D et al - Factors affecting the pharmacokinetic characteristics of rapacuronium. *Anesthesiology*, 1999;90:993-1000.
08. Wierda JMKH, van den Broek L, Proost JH et al - Time course of action and endotracheal intubating conditions of *Org 9487*, a new short-acting steroidal muscle relaxant; a comparison with succinylcholine. *Anesth Analg*, 1993;77:579-584.
09. Sparr HJ, Mellinshoff H, Blobner M et al - Comparison of intubating conditions after rapacuronium (*Org 9487*) and succinylcholine following rapid sequence induction in adult patients. *Br J Anaesth*, 1999;82:537-541.
10. Bevan DR, Kahwaji R, Shanks CA et al - A new rapid onset muscle relaxant: dose-ranging study in adults. *Anesth Analg*, 1996; 82:S27.
11. Osmer C, Wulf K, Vögele C et al - Cardiovascular effects of *Org 9487* under isoflurane anaesthesia in man. *Eur J Anaesthesiol*, 1998;15:585-589.
12. Van den Broek L, Wierda JMKH, Smeulers NJ et al - Pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of *Org 9487*, a new short-acting steroidal neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth*, 1994;73:331-335.
13. McCourt KC, Mirakhur RK, Carolyn K et al - Spontaneous or neostigmine-induced recovery after three maintenance doses of *Org 9487*. *Br J Anaesth*, 1998;80:A422.

Bloqueio 3 em 1 para Analgesia Pós-Operatória

Senhor Editor,

Recentemente fiz um protocolo para estudar o bloqueio "3 em 1" ¹ em analgesia pós-operatória de cirurgias ortopédicas, com injeção de 40 ml de bupivacaína 0,25%. Ao testar o protocolo em dois pacientes submetidos à videoartroscopia de joelho, deparemos com alguns problemas:

1. Prolongado tempo de analgesia (20 a 24 horas)
2. Intensa insensibilidade da coxa
3. Perda da capacidade de contração do quadríceps
4. Impossibilidade de se manter na posição ereta

Em virtude desses problemas os dois pacientes tiveram que ficar internados no hospital por mais tempo do que o habitual em pacientes submetidos ao procedimento. Houve discussão com a equipe ortopédica e decidimos realizar o estudo apenas nos pacientes submetidos à cirurgias de grande porte e que deveriam permanecer por mais de 1 dia de internação.

Às vezes o ímpeto de se estudar novas formas (supostamente melhores) de analgesia pós-operatória deve ser contra-balançada pela real necessidade desta analgesia. Analgesia potente para cirurgias com baixa intensidade de dor pode causar mais problemas do que benefícios.

Atenciosamente.

Luiz Eduardo Imbelloni, TSA
 Av. Epitácio Pessoa, 2356/203
 22471-000 - Rio de Janeiro, RJ
 imbelloni@openlink.com.br

REFERÊNCIA

01. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z - The inguinal paravascular technic of lumbar plexus anesthesia: The "3-in-1 block". *Anesth Analg*, 1973;52:989-996.

Agulhas de Bloqueio Combinado Raqui-Peridural

Senhor Editor,

Embora o primeiro relato do uso dos dois compartimentos para uma cirurgia tenha sido feito em 1937 usando apenas uma agulha para ambos os espaços ¹, somente no final da década de 70 é que o bloqueio combinado raqui-peridural (BCRP) foi utilizado com duas agulhas ². Com o objetivo de diminuir a dose utilizada na anestesia peridural para cesariana, o BCRP foi novamente proposto em 1981, utilizando dois espaços intervertebrais ³. Em 1982 foram relatadas simultaneamente duas experiências em ortopedia utilizando o mesmo espaço intervertebral com a punção do espaço subaracnóideo com uma agulha longa e fina através de outra mais grossa colocada no espaço peridural ^{4,5}. Diversos trabalhos foram realizados usando o mesmo espaço ou espaços diferentes, até que em 1988 foi amplamente descrita a primeira agulha especial para uso no BCRP ⁶.

Existem diversas opções para a realização do BCRP:

1. Agulha através da agulha - espaço único:
 - a) Utilização de agulha de peridural normal e agulha de raquianestesia mais longa
 - b) Agulha de peridural com orifício na curvatura da ponta Huber da agulha de Tuohy
2. Guia externo na parede da agulha de peridural para introdução da agulha de raquianestesia
3. Dupla agulha - espaços diferentes
4. Duplo cateter - cateter nos espaços subaracnóideo e peridural

Até o momento existem pelo menos doze diferentes fabricantes de agulhas para o BCRP. Esse conjunto combina uma agulha de peridural do tipo Tuohy com uma longa agulha de raquianestesia, que pode ter a ponta cortante (tipo Quincke) ou ponta de lápis (Whitacre/Sprotte). Por ter publicado o primeiro trabalho de BCRP no Brasil utilizando uma agulha de Tuohy 16G e uma agulha de raquianestesia 100/6⁷ (ambas reutilizáveis), e outros com o conjunto B. Braun⁸ e B-D⁹ e experimentado três agulhas de Eldor, resolvi descrever as agulhas existentes para o BCRP.

AGULHA ATRAVÉS DA AGULHA

A técnica de BCRP mais utilizada é a agulha através da agulha. Consiste em colocar uma agulha no espaço peridural e em seguida introduzir por dentro dela uma agulha de raquianestesia mais longa (11 a 12 cm) através da agulha de peridural e avançá-la até penetrar no espaço subaracnóideo. Confirma-se sua posição pela presença de LCR. Injeta-se o anestésico local na dose desejada e retira-se a agulha de raquianestesia. A seguir introduz-se 4-5 cm do cateter no espaço peridural.

Os conjuntos que utilizam uma agulha de peridural comum (*não desenhada para o BCRP, ex. B-D*), e uma agulha de raquianestesia mais longa, tem a obrigação de rodar em 90° a agulha de peridural, antes da introdução do cateter. Esta rotação tem como objetivo evitar a penetração do cateter pelo orifício deixado na dura-máter com a agulha de raquianestesia. Além disso a agulha de raquianestesia introduzida por dentro da agulha de peridural modifica sua direção em aproximadamente 30° com a ponta da agulha de Tuohy, sendo responsável por maior incidência de falhas. Em vista da dificuldade de se controlar a posição da agulha de raquianestesia introduzida no espaço subaracnóideo através da agulha de peridural, a B-D introduziu um dispositivo ajustável para imobilizar a agulha de raquianestesia na tentativa de facilitar sua fixação no momento da injeção do anestésico local.

A agulha através da agulha desenhada por Hanaoka¹⁰ e desenvolvida pela B. Braun Melsungen AG permite a passagem da agulha de raquianestesia por um orifício especial na curvatura da ponta da agulha de peridural (ponta Huber), assegurando que o orifício deixado na dura-máter seja caudal

em relação ao ponto onde o cateter encontra a dura-máter ao emergir da ponta da agulha para entrar no espaço peridural. Este desenho elimina a possibilidade de perfuração da dura-máter com o cateter e não necessita da rotação da agulha peridural. A agulha de raquianestesia é envolvida por material plástico e passa pelo orifício na curvatura da agulha peridural sem entrar em contato com a parede interna da agulha de Tuohy.

Uma desvantagem da utilização da agulha através da agulha, independentemente de seu desenho, é que o cateter peridural é inserido após a injeção do anestésico no espaço subaracnóideo. Alguma dificuldade na inserção do cateter pode causar distribuição inadequada do anestésico na raquianestesia. Além disso, o teste de aspiração do cateter pode gerar um falso-positivo pela presença do LCR no espaço peridural¹¹, pela fuga de LCR que ocorre através do orifício deixado na dura-máter.

AGULHA DE PERIDURAL COM GUIA EXTERNO

Na técnica descrita por Eldor, introduz-se uma agulha de raquianestesia fina externamente ao longo da parede da agulha de peridural, após a identificação do espaço. Este conjunto (duplo lúmen) consiste de uma agulha de peridural 18G com um conduto externo calibre 20G. A agulha de raquianestesia é introduzida através deste conduto e não há necessidade de uma agulha mais longa. Esta agulha permite também a realização do BCRP em ordem inversa, isto é, realizar a raquianestesia quando o cateter já está em seu lugar.

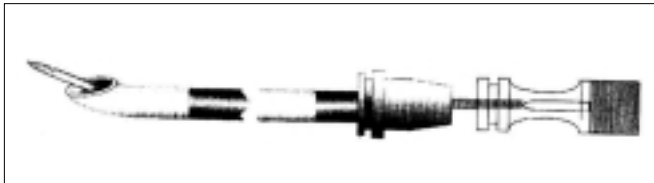
Uma agulha idêntica a esta é a agulha *par T-A* que consta de uma agulha de peridural 18G e uma agulha de raquianestesia 22G soldadas entre si¹². As extremidades distais destas agulhas formam uma ponta comum. A agulha peridural aponta em sentido cefálico e permite a passagem do cateter 20G, enquanto que o conduto de passagem para a agulha de raquianestesia encontra-se em posição caudal e permite a introdução de uma outra agulha de raquianestesia, de calibre 26G ou mais fina.

Em 1987 foi patenteada nos EUA uma agulha peridural-raquianestesia (*E-SP*) com multi-lúmen¹³. A utilização desta agulha foi sugerida para anestesia regional, tratamento de dor pós-operatória, manuseio de dor crônica, punção cricótiroideana, intraventricular e coleção de líquidos no corpo. Entretanto, seu desenho é similar ao conceito das agulhas de Eldor e *par T-A*. A principal diferença consiste na configuração da parede da agulha que é vertical, ao invés de horizontal. Ela também permite a introdução de cateter peridural antes da realização da raquianestesia.

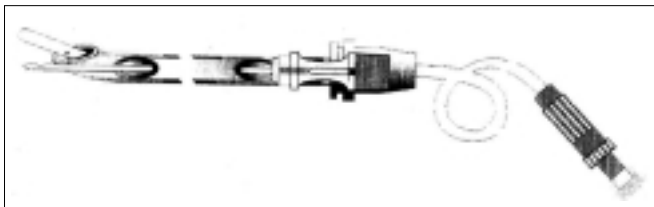
Em razão da agulha de Eldor (composta de uma agulha de peridural e um condutor acoplado para introdução da agulha de raquianestesia) e da agulha de Coombs com duas entradas distintas serem largas e desconfortáveis, seu uso não ganhou popularidade¹⁴. A técnica de duplo cateter (subaracnóideo e peridural) colocados através da mesma agulha¹⁵ é muito complicada e seu uso não teve aplicação clínica.

CONCLUSÃO

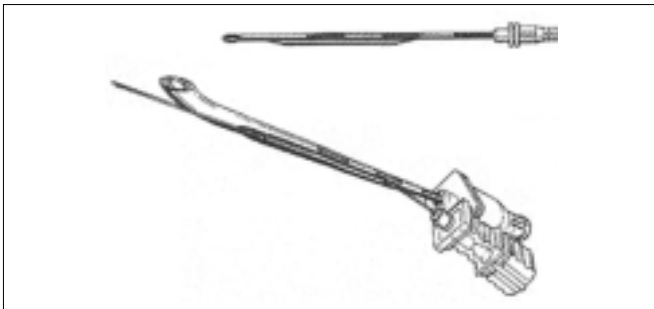
Após utilizar as agulhas da B.Braun, B-D e de Eldor posso afirmar com convicção que a agulha idealizada por Hanaoka e desenvolvida pela B. Braun Melsungen AG é a que apresenta o melhor desenho de agulhas para a realização do BCRP, pois não há necessidade de rotação da agulha de peridural, a agulha de raquianestesia não desvia de sua direção, está coberta por material plástico impedindo a liberação de partículas metálicas, apresenta o mesmo diâmetro das agulhas de peridural de uso habitual, além do que as agulhas de raquianestesia podem ser do tipo ponta de lápis (Whitacre) ou cortante (Quincke), conforme a preferência de cada um.



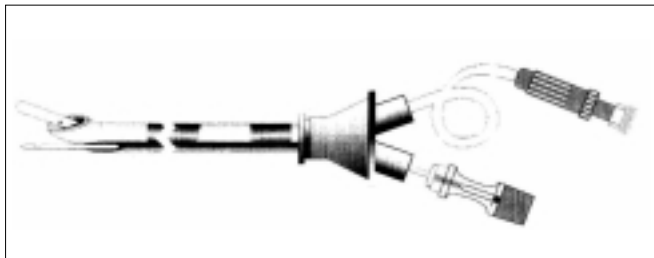
Agulha através da Agulha (B-D)



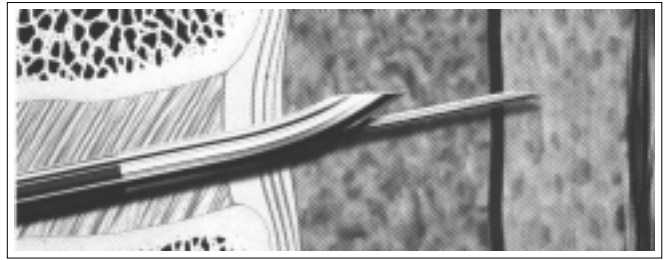
Agulha de Eldor com Catéter



Agulha de Eldor com Agulha Raquianestesia



Agulha de COOMBS



Agulha de HANAOKA (Ponta de Quincke)



Agulha de HANAOKA (Ponta de Whitacre)

Luiz Eduardo Imbelloni, TSA
 Av. Epitácio Pessoa, 2356/203
 22471-000 - Rio de Janeiro, RJ
 imbelloni@openlink.com.br

REFERÊNCIAS

01. Soresi A - Episubdural anesthesia. *Anesth Analg*, 1937;16:306-310.
02. Curelau I - Long duration subarachnoid anaesthesia with continuous epidural block. *Prakt Anästh Wiederbelebung Intensivther* 1979;14:71-78.
03. Brownridge P - Epidural and subarachnoid for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1991;36:70.
04. Coates MB - Combined subarachnoid and epidural techniques. *Anaesthesia*, 1982;32:89-90.
05. Mumtaz MH, Daz M, Kuz M - Combined subarachnoid and epidural techniques. *Anaesthesia*, 1982;32:90.
06. Eldor J - Combined spinal-epidural needle (CSEN). *Can J Anaesthesiol*, 1988;35:537-539.
07. Imbelloni LE, Pinto AL - Bloqueio peridural lombar comparado a bloqueio combinado subaracnóideo-peridural para cirurgias ginecológicas. *Rev Bras Anesthesiol*, 1991;41:231-235.
08. Imbelloni LE, Carneiro ANG - Bloqueio combinado raqui-peridural para cirurgias ortopédicas: Agulha de dupla luz em punção única ou duas agulhas em espaços diferentes. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:177-178.
09. Imbelloni LE - Bloqueio combinado raqui-peridural. Nó na ponta do cateter de peridural. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;48:82.
10. Hanaoka H - Experience in the use of Hanaoka's needles for spinal-continuous epidural anaesthesia (500 cases). Abstracts, 7th Asian-Australina Congress of Anaesthesiologists, Hong Kong, 1986, *Excepta Med Asia Pacific Congr Serv* N° 55.

11. Roux M, Wattrisse G, Tai BR et al - Analgésie obstétricale: analgésie péridurale versus analgésie rachidienne et péridurale combinée. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1999;18:487-498.
12. Torrieri A, Aldrete JÁ - The TA pair needle. *Acta Anesthesiol Belg*, 1988;39:65-66.
13. Coombs DW - Multi-lumen epidural-spinal needle. US Patent 4.808.157. Filed July 3, 1987; Granted February 28, 1989.
14. Eldor J - The evolution of combined spinal-epidural anesthesia needles. *Reg Anesth*, 1997;22:294-296.
15. Vercauteren MP, Geernaert K, Vandepuut DM et al - Combined continuous spinal-epidural anaesthesia with a single interspace, double-catheter technique. *Anaesthesia*, 1993;48:1002-1004.

A Quiralidade em Perspectiva

Senhor Editor,

A S(-)ropivacaína e a S(-)bupivacaína são os mais novos anestésicos locais (AL) de longa duração, estruturalmente relacionados, obtidos por resolução das suas respectivas formas racêmicas e com perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos semelhantes.

Experimentações *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que os AL levógiros são menos neuro-cardiotóxicos e exibem a capacidade intrínseca de produzir vasoconstrição e menor bloqueio motor; principalmente porque possuem pKa, lipossolubilidade, V_{dss}, t_{1/2} e ligações às proteínas diferentes, que alteram a cinética na biofase e, especificamente, o efeito depressor cardíaco¹⁻³. A R(+)bupivacaína é mais potente que a S(-)bupivacaína, induzindo um maior bloqueio tônico e fásico, justificando o aparecimento de efeitos tóxicos exibidos com a RS(±)bupivacaína, única apresentação racêmica disponível no país⁴⁻⁶.

No nervo *in vivo*, as configurações do canal de sódio, aberto e inativado necessitam bloqueadores para estas configurações, pois os enantiômeros exibem estereoespecificidade para o bloqueio tônico e fásico, ressaltando-se que a R(+)bupivacaína é duas a três vezes mais potente e com maior afinidade para o canal de sódio que o seu antípoda. Por existirem dois sítios de ação no nervo para os enantiômeros da bupivacaína, infere-se que a R(+)bupivacaína deveria contribuir para a eficácia do bloqueio do canal de sódio⁴. De fato, a R(+)bupivacaína (100% isomérica) mostrou-se altamente cardiodepressora, levando a óbito 71% dos animais em estudo. Estes dados estão em consonância com a literatura⁵⁻⁸, demonstrando que a R(+)bupivacaína é mais cardiotoxicidade, ligando-se mais firmemente e com potência maior nos canais rápidos de sódio no estado aberto, e nos canais de potássio no estado inativado^{9,10}.

Está estabelecido que qualquer enantiômero com alta especificidade no sítio de ação, inativa o seu antípoda: a atropina, cujo enantiômero dextrógiro carece de ação anticolinérgica, é um bom exemplo. O componente inativo de uma mistura racêmica pode, da mesma forma, exercer atividade em outros

receptores, preponderando ações agonista/antagonista, que se traduziriam por efeitos colaterais indesejáveis ou, até mesmo, por contribuir para a eficácia da droga⁴.

Neste sentido, é válida a afirmação que a RS(±) bupivacaína que contém dois enantiômeros em proporção equimolecular (50:50), produziria um maior efeito arritmogênico e bloqueio motor de maior intensidade, por inibição do gNa⁺ menos seletiva e mais duradoura.

Tem-se como certo, também, que a presença exclusiva de amino-ácidos levógiros na formação dos canais de sódio no nódulo de Ranvier acelera a velocidade de ligação e desligamento dos AL levógiros, em função de uma estereo-seletividade decorrente de potencial modificação de afinidade e atividade intrínsecas; e também que, os diferentes efeitos farmacológicos se devem a ação dos enantiômeros S(-) em receptores específicos com variadas velocidades de metabolização, com afinidades específicas aos tecidos e sítios de ligações de proteínas.

A partir dessas asserções, alguns questionamentos poderiam ser relevantes: Em se utilizando AL levógiros, quais modificações de método poderiam superar, com segurança, o inconveniente de um bloqueio motor de menor intensidade no bloqueio peridural? À primeira vista, o aumento da massa e/ou do volume. Entretanto, uma maior massa em um menor volume, ou o inverso possivelmente, exibiriam o mesmo efeito.

A utilização de maiores concentrações associadas a maiores volumes, na tentativa de se melhorar a qualidade do bloqueio, ocorreria à expensas do aumento da neuro-cardio-toxicidade, invalidando a finalidade precípua de ambas as drogas. O meio termo, seria, talvez, a utilização dos AL levógiros associados a opióides lipossolúveis, uma vez que a intensificação do efeito analgésico poderia compensar, em parte, o menor relaxamento muscular necessário em alguns procedimentos cavitários, como em cesarianas¹¹.

Outra alternativa seria o emprego subaracnóideo. Consegue-se por esta via, um adequado relaxamento muscular, mas não existe vantagem prática com relação às apresentações racêmicas pois, com as pequenas massas rotineiramente utilizadas, é improvável o aparecimento de toxicidade sistêmica. É possível a obtenção de níveis diferentes de bloqueio motor com ambos AL levógiros nas suas formas isobárica ou hiperbárica, apesar da maior latência e menor duração. Experimentações em animais embasam esta possibilidade e as investigações em humanos são promissoras¹²⁻¹⁵.

Outra possibilidade seria o emprego do bloqueio raqui-peridural combinado, por ser possível tirar partido das vantagens da administração comuns às duas vias.

Uma nova hipótese acaba de ser proposta: A associação de diferentes percentuais das frações levógiros e dextrógiros desses AL, com o intuito de modificar a qualidade da resposta do AL racêmico em equilíbrio enantiomérico. Duas formulações, codificadas como S10R e S25R contêm 90% de S(-)bupivacaína e 10% de R(+)bupivacaína e 75% de S(-)bupivacaína e 25% de R(+)bupivacaína, respectivamente, na concentração de 0.5%. Elas promovem, em ratos, diminuição da latência, aumento da duração do bloqueio motor e au-

mento do efeito antinociceptivo, particularmente a S25R, com resultados estatisticamente significantes quando comparadas à S(-)bupivacaína e RS(±)bupivacaína¹⁶.

As evidências sugerem que as proporções presentes nas formulações S10R e S25R, não são cardiotoxícas. Daí concluir-se que a cardiotoxicidade é dose-dependente. A ausência de efeitos cardiodepressores nas concentrações de 10% e 25% é bastante sugestiva para se levantar a possibilidade de se encontrar uma "relação enantiomérica ideal", através da manipulação de soluções racêmicas.

A ausência de efeitos cardiodepressores com as formulações contendo 10 e 25% de enantiômero dextrógiro, sugere, também, a possibilidade do futuro emprego de uma combinação racêmica balanceada de AL propiciando a obtenção de um bloqueio motor completo com maior margem de segurança e menor toxicidade.

É indiscutível a utilidade dos AL levógiros em procedimentos cirúrgicos de parede que não exigem um alto grau de bloqueio muscular, em situações em que a manutenção da prensa abdominal é mandatória (trabalho de parto), no tratamento da dor pós-operatória, bem como na minimização, ou mesmo controle, da toxicidade central. Continua aberta a discussão de estratégias de aplicabilidade mais abrangente.

Atenciosamente.

José Delfino, TSA
Rua Prof. Antonio Fagundes, 1849
59054-390 Natal, RN

REFERÊNCIAS

- Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: A interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:390-399.
- Ariens EJ - Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Eu J Clin Pharmacol*, 1984;26:663-668.
- Wulf H - Do "lefthanders" make better local anesthetics? The relevance of stereoisomerism in clinical practice as shown by new local anesthetics. *Anaesthetist*, 1997;46:622-626.
- Lee-Son MB, Wang GK, Concus A et al - Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. *Anesthesiology*, 1992;77:324-335.
- Aberg G - Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1972;31:273-286.
- Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N et al - Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol*, 1991;103:1275-1281.
- Denson DD, Behbehano MM, Gregg RV - Enantiomer specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and cardiovascular system in the anesthetised rat. *Reg Anesth*, 1992;17:311-316.

- Mazoit JX, Boico O, Sammi K - Myocardial uptake of bupivacaine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg*, 1993;77:477-482.
- Valenzuela C, Snyders DJ, Bennet PB - Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation*, 1995;92:3014-3024.
- Valenzuela C, Delpon E, Tamkun MM - Stereoselective block of a human cardiac potassium channel by bupivacaine enantiomers. *Biophys J*, 1995;69:418-427.
- Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E - Ropivacaína e levobupivacaína a 0,45% associadas a opióides em anestesia peridural para cesariana: Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49:244-248.
- Delfino J, Pontes S, Vale NB - Estudo comparativo entre a bupivacaína 0,5% e ropivacaína 0,5% isobáricas na anestesia subaracnóidea para cirurgia ortopédica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49:160-164.
- Wahedi W, Nolte H, Klein P - Ropivacaine for spinal anesthesia. A dose-finding study. *Anaesthetist*, 1996;45:737-744.
- Burke D, Kennedy S, Bannister J - Intrathecal 0.5% levobupivacaine for lower limbs surgery. *The international monitor* 1998;10:38.
- McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ et al - Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology*, 1999;90:971-977.
- Simonetti MPB, Ferreira FMC - Does the isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block? *Reg Anesth*, 1999 (Supp) 24:V 43.

Manipulação da Relação Enantiomérica da Bupivacaína

Senhor Editor,

Li a réplica do Dr. José Delfino¹ relativa a carta do Dr. Edmundo Zarzur² com comentários sobre o artigo: "Comparação entre Bupivacaína Racêmica e Levógiro a 0,5%. Estudo em Anestesia Peridural para Cirurgia de Varizes"³.

Na réplica o Dr. Delfino refere que um novo conceito está sendo avaliado por nós (Simonetti e Ferreira) baseado em artigo publicado na *Regional Anesthesia*⁴. Realmente estamos trabalhando com a mistura dos enantiômeros da bupivacaína nas seguintes proporções: S/R 90:10 e S/R 75:25. R desde 1998.

A idéia de misturar enantiômeros da bupivacaína tem fundamento e poderá levar a resultados práticos satisfatórios.

A principal condição exigida para se proceder a manipulação da *relação enantiomérica* de um composto é preservar as vantagens clínicas⁵. No caso particular da obtenção do isômero puro da S-bupivacaína, os estudos nas fases de investigações clínicas, enfatizam que a redução da cardiotoxicidade da S-bupivacaína não se faz às expensas da redução da potência clínica⁶. Apesar disso, as experiências com a

S-bupivacaína usada na técnica peridural, no nosso meio, mostraram resultados não satisfatórios em termos de qualidade do bloqueio neuronal para procedimentos maiores, necessitando complementação da técnica, o mesmo acontecendo com a ropivacaína⁷.

Seguramente, por este motivo está havendo uma tendência crescente em se utilizar concentrações mais altas (0.75%) de S-bupivacaína na técnica peridural, conforme relatos da literatura inglesa e americana^{7,8}.

Esta tentativa de otimizar o bloqueio motor, seguramente deve se fazer às custas do aumento da toxicidade. Sendo a toxicidade dose-dependente⁹ o aumento em miligramas da dose total, invalida a finalidade para a qual a S-bupivacaína foi obtida, qual seja, a redução do potencial cardiotoxíco.

Esses fatos, somados às inferências extraídas de pesquisas básicas^{10,11}, onde observamos que S-bupivacaína foi sutilmente menos eficaz em relação a RS-bupivacaína, quanto a duração do bloqueio motor do nervo ciático de rato, (embora sem significância estatística), nos levaram a repensar nossos conceitos.

As duas formulações, codificadas como S10R e S25R contêm 90% de S-bupivacaína e 10% de R-bupivacaína e 75% de S-bupivacaína e 25% de R-bupivacaína, respectivamente, na concentração de 0.5%. Com estes novos compostos, já foram realizadas investigações encobertas:

Um estudo em nervo ciático de rato comparando os novos compostos S10R e S25R com a S-bupivacaína e RS-bupivacaína, nas mesmas doses^{10,11}, foi objeto de tese de Mestrado do Curso de Pós-Graduação, Área de concentração em Anestesiologia da FMUSP¹¹.

Outro estudo se refere aos efeitos hemodinâmicos e eletrofisiológicos em ratos, comparando as formulações S10R e S25R com a S-bupivacaína, RS-bupivacaína e R-bupivacaína, nas mesmas doses, (2 mg.kg⁻¹, I.V, em *bolus*).

Os estudos mostraram que as formulações promovem diminuição da latência, aumento da duração do bloqueio motor e aumento do efeito antinocepcivo, particularmente a S25R, que foram estatisticamente significativos.

No estudo das variáveis, hemodinâmica (PAM) e eletrofisiológica (FC), S10R e S25R mostraram curvas semelhantes a da S-bupivacaína, mas diferiram significativamente da RS-bupivacaína e R-bupivacaína, tendo esta induzido colapso cardiocirculatório e morte em 7/9 dos ratos.

Com base nos trabalhos de Lee-Son e col¹², que sugerem a existência de dois sítios de ação para os enantiômeros da bupivacaína, inferimos que a R-bupivacaína deve contribuir para a eficácia do bloqueio do canal de sódio. No nervo *in vivo*, as configurações do canal de sódio, aberto e inativado devem necessitar de bloqueadores para estas configurações, pois os enantiômeros exibem estereoespecificidade para o bloqueio tônico e fásico e a R-bupivacaína, é 2 a 3 vezes mais potente e com mais afinidade que o antípoda¹².

Quanto a ausência de atividade cardiodepressora, que se esperaria com o enantiômero "mal", (*evil isomer*), as proporções presentes nas formulações S10R e S25R, pareceu não serem deletérias para sistema cardiorrelatório. Sendo o potencial de ação cardíaco mais complexo do que o do nervo,

se faz necessário um estudo mais acurado para explicar este fenômeno. Em contrapartida, a R-bupivacaína, (100%), na mesma dose (2 mg.kg⁻¹) mostrou-se altamente cardiodepressora, provocando óbito em 71% dos animais. Estes dados estão em consonância com a literatura¹³⁻¹⁶, demonstrando que R-bupivacaína é mais cardiotoxíca, ligando-se mais firmemente e com potência maior aos canais rápidos de sódio no estado aberto, e nos canais de potássio no estado inativado^{17,18}. Donde inferir, que a cardiotoxicidade é dose-dependente. A ausência de efeitos cardiodepressores nas concentrações de 10% e 25% nas misturas é bastante sugestiva para se aventar a hipótese da existência de uma *relação enantiômerica "ideal"* que assegure um bloqueio motor completo com maior margem de segurança para os efeitos tóxicos.

Maria PB Simonetti, TSA
Alameda Franca, 1436/161
Cerqueira Cesar
01422-001 São Paulo, SP

REFERÊNCIAS

01. Delfino J - Comparação entre bupivacaína racêmica e levógira a 0,5%. Estudo em anestesia peridural para cirurgia de varizes. Rev Bras Anesthesiol, 1999;49:4:296-297.
02. Zarzur E - Comparação entre bupivacaína racêmica e levógira a 0,5%. Estudo em anestesia peridural para cirurgia de varizes. Rev Bras Anesthesiol, 1999;49:4:296-297.
03. Delfino J, Vale NB, Magalhães Fº E - Comparação entre bupivacaína racêmica e levógira a 0,5%. Estudo em anestesia peridural para cirurgia de varizes; Rev Bras Anesthesiol, 1999; 49:1:4-8.
04. Simonetti MPB, Ferreira FMC - Does the isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block? Reg Anesth, 1999;24:(Sup):V43.
05. Willians K, Lee E - Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. Drugs, 1985;30: 333-354.
06. Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N, et al - Extradural S(-)-bupivacaine: Comparison with racemic RS - bupivacaine. Br J Anaesth, 1998;80: 289-293.
07. Mathias RS - Levobupi - Uma nova opção de anestésico local com menor cardiotoxicidade. 44º CBA, 1997; Belo Horizonte - MG.
08. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE - Double - blind randomized trial of 0,75% levobupivacaine compared to 0,75% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing major elective abdominal surgery. Anesth Analg, 1998;86:(2s).
09. Simonetti MPB - S(-) Bupivacaine and RS(±) Bupivacaine: A comparison of effects on the right and left atria of the rat. Reg Anesth, 1997;22:58.
10. Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC - Avaliação da atividade anestésica local da S(-) bupivacaína: Estudo experimental in vivo no nervo ciático de rato. Rev Bras Anesthesiol, 1997;47:5: 425-434.
11. Ferreira FMC - Importância da estereoisomeria na atividade bloqueadora neuronal: Estudo experimental com anestésicos locais em nervo ciático de rato. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Medicina, 1999, São Paulo.

12. Lee-Son MB, Wang GK, Concus A et al - Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. *Anesthesiology*, 1992;77:324-335.
13. Åberg G - Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1972;31: 273-286.
14. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N et al - Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol*, 1991;103:1275-1281.
15. Denson DD, Behbehano MM, Gregg RV - Enantiomer - specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth*, 1992;17:311-316.
16. Mazoit JX, Boico O, Samii K - Myocardial uptake of bupivacaine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg*, 1993;77:477-482.
17. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB - Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation*, 1995;92:10:3014-3024.
18. Valenzuela C, Delpon E, Tamkun MM - Stereoselective block of a human cardiac potassium channel by bupivacaine enantiomers. *Biophys J*, 1995;69: 418-427.