

Alcalinização da Ropivacaína 0,75% para Bloqueio Peridural *

Gilson Ramos, TSA¹, Edísio Pereira, TSA², Maria P B Simonetti, TSA³,
Sílvio Pinheiro de Lemos Neto⁴, Mário Mendonça⁵, João Rodrigues de Paula Neto⁵

RESUMO

Ramos G, Pereira E, Simonetti MPB, Lemos Neto SP, Mendonça M, Paula Neto JR - Alcalinização da Ropivacaína 0,75% para Bloqueio Peridural

Justificativa e Objetivos - Não encontramos na literatura estudos clínicos sobre a alcalinização da ropivacaína. Os objetivos deste estudo foram: a) determinar a quantidade de NaHCO₃ que alcaliniza a ropivacaína 0,75% (com e sem adrenalina); b) averiguar as alterações físico-químicas decorrentes desta alcalinização; c) verificar se a ropivacaína alcalinizada provoca bloqueio peridural de melhor qualidade, no que se refere à latência sensitivo-motora, à dispersão e a duração da anestesia.

Método - Foi determinado em laboratório que 0,012 e 0,015 mEq de NaHCO₃ respectivamente alcalinizaram 10 ml das soluções de ropivacaína 0,75% sem e com adrenalina (1:200.000). Na segunda fase o estudo foi aleatório e duplamente encoberto envolvendo 60 pacientes divididos em três grupos de 20 (G1, G2 e G3) que receberam respectivamente, através de bloqueios peridurais lombares, 10 ml de ropivacaína 0,75% mais 0,5 ml de NaCl 0,9% (solução A), 10 ml de ropivacaína 0,75% mais 0,012 mEq de NaHCO₃ (solução B) e 10 ml de ropivacaína 0,75% (com adrenalina) mais 0,015 mEq de NaHCO₃ (solução C). O pH, PCO₂ e as frações não-ionizadas das soluções de ropivacaína 0,75% foram aferidas antes e após a adição de NaCl 0,9% ou NaHCO₃ ou adrenalina e NaHCO₃. Foram avaliadas as latências sensitivas e motoras, a dispersão e a duração do bloqueio.

Resultados - Os valores do pH, PCO₂ e das frações não-ionizadas elevaram-se significativamente nas soluções B e C, em relação à solução A. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à dispersão e à latência sensitivo-motora. A duração dos bloqueios sensitivos foi significativamente maior nos pacientes dos grupos G2 e G3.

Conclusões - A quantidade de NaHCO₃ para alcalinizar 10 ml de ropivacaína 0,75%, à temperatura ambiente, é de 0,012 mEq. Quando a solução contém adrenalina 1:200.000 (5 µg.ml⁻¹) pode-se adicionar até 0,015 mEq de NaHCO₃. A alcalinização da solução de ropivacaína 0,75% não ocasionou redução da latência sensitivo-motora. No entanto, proporcionou significativo aumento da duração do bloqueio peridural, sem diferenças significativas entre as soluções com e sem adrenalina.

UNITERMOS - ANESTÉSICOS, Local: alcalinização, ropivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural

SUMMARY

Ramos G, Pereira E, Simonetti MPB, Lemos Neto SP, Mendonça M, Paula Neto JR - Alkalization of 0.75% Ropivacaine for Epidural Block

Background and Objectives - We have not found in the literature clinical studies on the alkalization of ropivacaine. This study aimed at: a) determining the amount of NaHCO₃ needed to alkalize 0.75% ropivacaine (with and without epinephrine); b) verifying physical-chemical alterations arising from this alkalization; c) determining whether alkalized ropivacaine leads to a higher-quality epidural block with respect to sensory-motor block onset, anesthesia dispersion and duration.

Methods - It was determined in the laboratory that 0.012 and 0.015 mEq of NaHCO₃, respectively could alkalize 10 ml of 0.75% ropivacaine with and without epinephrine (1:200,000). In the second phase, the study was randomized and double-blind and involved 60 patients divided into 3 groups of 20 (G1, G2 and G3) who received, via epidural lumbar blocks, 10 ml of 0.75% ropivacaine plus 0.5 ml of 0.9% NaCl (solution A), 10 ml of 0.75% ropivacaine plus 0.0012 mEq of NaHCO₃ (solution B) and 10 ml of 0.75% ropivacaine (with epinephrine) plus 0.015 mEq of NaHCO₃ (solution C), respectively. pH, PCO₂ and non-ionized fractions of 0.75% ropivacaine were compared before and after the addition of 0.9% NaCl, or NaHCO₃, or epinephrine plus NaHCO₃. Motor and sensory block onset times, dispersion, and block duration were evaluated.

Results - pH, PCO₂, and non-ionized fraction values were significantly higher in solutions B and C as compared to solution A. There have been no differences among groups as to dispersion and sensory-motor block onset time. Sensory block duration was significantly longer in Groups G2 and G3.

Conclusions - The amount of NaHCO₃ needed to alkalize 10 ml of 0.75% ropivacaine at room temperature is 0.012 mEq. With the addition of epinephrine 1:200,000 (5 µg.ml⁻¹), up to 0.015 mEq of NaHCO₃ may be added. The alkalization of 0.75% ropivacaine has not decreased sensory-motor block onset time, but did provide a significant increase in epidural block duration with no significant differences between solutions with and without epinephrine.

KEY WORDS - ANESTHETICS, Local: alkalization, ropivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural

* Trabalho realizado no CET/SBA do Hospital Ortopédico de Goiânia, GO (HOG)

1. Mestre em Ciências da Saúde, Doutorando da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB/DF; Co-responsável pelo CET/SBA do HOG
2. Ph.D; Professor Doutor do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília
3. Professora Doutora do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo
4. Farmacêutico-Bioquímico, Diretor Clínico do Laboratório Pinheiro Oliveira em Goiânia
5. ME₂ do CET/SBA do HOG

Apresentado em 9 de março de 2000

Aceito para publicação em 8 de junho de 2000

Correspondência para Dr. Gilson Ramos
Rua L, 68/301 - Setor Oeste
74120-050 Goiânia, GO
E-mail: gilramos@zaz.com.br

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Anestésicos locais são bases fracas que, em solução para uso clínico, possuem um pKa acima do pH fisiológico (7,4), variando entre 7,5 a 9,0¹. São agentes muito pouco solúveis em água, razão pela qual são preparados para uso clínico sob a forma de seus sais, produtos da reação da base anestésica fraca com um ácido forte (geralmente o clorídrico). Esses sais são hidrossolúveis e responsáveis pela acidez (pH 6) da solução². A presença do anestésico local em um meio ácido contribui para sua estabilidade (hidrossolubilidade). Igualmente, o bissulfito de sódio (pH 4), um ácido forte, é também acrescentado à composição laboratorial para prevenir a decomposição oxidativa da adrenalina, que comumente é adicionada à solução. Catecolaminas não são estáveis em pH alcalino³ e são acrescentadas aos anestésicos locais para diminuir a absorção sistêmica e aumentar o tempo de ação desses agentes. Assim, o preparado final para uso clínico é uma solução anestésica, cujo pH encontra-se entre 3,2 e 6,5⁴. Esse pH ácido é responsável pela baixa fração não-ionizada, também chamada de lipossolúvel ou básica. A título de exemplo, a solução de bupivacaína contém somente 5% dessa fração em um pH de 3,9. Mesmo em meio fisiológico, a forma lipossolúvel encontra-se bem abaixo de 50%⁵. É essa fração que penetra nas membranas das células excitáveis⁶⁻⁸ e determina a latência da anestesia. Em seguida, a fração lipossolúvel, que atravessou a barreira celular e por diferenças eletroquímicas entre os meios extra e intracelular, é convertida em fração ionizada (também denominada catiônica), promovendo o bloqueio anestésico⁹⁻¹¹.

O manuseio de propriedades físico-químicas dos anestésicos locais tem sido proposto no sentido de aumentar suas frações lipossolúveis. Dessa forma, há muito alcalinizam-se anestésicos locais. Esse procedimento visa elevar o pH da solução para aproximá-lo do pKa do anestésico. Com isso pretende-se aumentar a fração não-ionizada do anestésico, diminuir a latência, melhorar a dispersão e aumentar a duração de ação. A alcalinização dos anestésicos locais aumenta também a PCO₂ da solução. Esse gás, por ser muito difusível, rapidamente penetra na membrana do axônio, acidificando o meio intra-axonal, promovendo um aumento na fração ionizada do agente no interior da fibra nervosa. Essa fração é a que mais se liga à região receptora por ter maior afinidade pelos canais de sódio que a não-ionizada. Então, com a alcalinização dos anestésicos locais, dois fenômenos contribuem para melhorar a qualidade do bloqueio anestésico: o aumento da fração anestésica não-ionizada em solução e o aumento da fração ionizada no interior da membrana celular^{10,11}. Alguns autores que alcalinizaram soluções anestésicas locais não observaram melhora na qualidade da anestesia regional¹². Outros, entretanto, quando o bicarbonato era adicionado a uma solução de anestésico local com adrenalina, referiram superioridade do bloqueio anestésico obtido¹³. Isso sugere que a associação anestésico local adrenalina bicarbonato pode ser ainda mais eficiente, quando o objetivo é obter uma anestesia de melhor qualidade.

A ropivacaína possui propriedades farmacocinéticas semelhantes às da bupivacaína, que é produzida para uso clínico

sob a forma racêmica. A ropivacaína é produzida sob a forma do enantiômero levógiro puro, o que parece oferecer vantagens no que se refere à ação sobre os receptores-alvo no tecido nervoso e menor toxicidade sistêmica relativa à mistura racêmica¹⁴. O preparado final para uso clínico apresenta-se com um pH que varia entre 4,0 e 6,0 e possui um pKa de 8,1. Liga-se 94% a proteínas plasmáticas e possui um coeficiente de partição (lipossolubilidade) de 147^{15,16}. Os objetivos do presente estudo foram: a) determinar a quantidade máxima de bicarbonato de sódio (em mEq) que alcaliniza 10 ml de uma solução de ropivacaína 0,75% com e sem adrenalina; b) verificar as alterações físico-químicas da solução decorrente dessa alcalinização; c) observar se a ropivacaína alcalinizada provoca bloqueio anestésico peridural de melhor qualidade, no que se refere à latência sensitivo-motora, à dispersão e à duração da anestesia.

MÉTODO

Esse estudo foi realizado no Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia do Hospital Ortopédico de Goiânia, após ter sido aprovado pela Comissão de Ética Médica da instituição e obtido o consentimento dos pacientes envolvidos. Constou de duas fases: a primeira, laboratorial e segunda, clínica.

A primeira etapa da fase laboratorial consistiu em adicionar 0,5 ml de solução de NaCl 0,9% em 10 ml de ropivacaína 0,75% (solução A ou controle) e buscar na microscopia óptica (resolução de 10 x 0,25) a presença de precipitação ou de cristalização da solução anestésica. Posteriormente determinou-se a quantidade de bicarbonato de sódio (NaHCO₃), proveniente de uma solução a 0,336%, que pode ser acrescentada a 10 ml de ropivacaína 0,75% à temperatura ambiente, sem e com o prévio acréscimo de adrenalina 1:200.000 (5 µg.ml⁻¹), que não promove cristalização imediata (5 minutos de observação à microscopia óptica) da solução anestésica final. Em 10 ml da solução anestésica foram adicionados NaHCO₃ em quantidades crescentes a partir de 0,004 mEq até se verificar cristalização da solução, o que ocorreu com valores de NaHCO₃ ≥ 0,016 mEq. Assim, ficou estabelecido que 0,012 mEq de NaHCO₃ seria a quantidade máxima efetiva para se acrescentar a 10 ml da solução anestésica (solução B). O mesmo procedimento foi realizado para se chegar à quantidade de NaHCO₃ a ser acrescentada ao anestésico local com adrenalina 1:200.000 adicionada previamente (5 minutos antes da alcalinização). A precipitação se estabeleceu com valores maiores que 0,016 mEq. A adição de 0,017 a 0,019 mEq de NaHCO₃ não foram testadas e 0,020 mEq de NaHCO₃ cristalizou a solução em poucos segundos. Desta forma, conclui-se que 0,015 mEq seria a quantidade adicionada a 10 ml da solução anestésica com adrenalina (solução C). Na segunda etapa da fase laboratorial foram feitas medidas preliminares de pH e PCO₂, frações não-ionizadas e osmolaridade das soluções. Foram utilizados para isso respectivamente um gasômetro Drake AGS 21, a equação de Hendersson Hasselbach e um osmômetro Fiske (Fiske One-Ten). Fo-

ram estudadas três amostras de ropivacaína 0,75% de lotes diferentes e as soluções A, B e C.

A terceira etapa da fase laboratorial simulou a injeção de ropivacaína no espaço peridural humano. Fossas poplíteas de ratos foram utilizadas para esse fim. Essas regiões relacionam-se anatomicamente com os nervos ciáticos desses animais, motivo pelo qual são comumente empregadas quando se deseja estudar tecidos nervosos *in vivo*¹⁷. Foram injetados 2 ml de ropivacaína a 0,75% e 2 ml das soluções A, B e C. Cinco minutos depois, através de dissecação cirúrgica, amostras das soluções injetadas foram colhidas e observadas à microscopia óptica (10 x 0,25). Posteriormente os animais foram sacrificados através da inalação de éter.

A segunda fase (clínica) consistiu na realização de anestésias peridurais lombares. Foram escolhidos aleatoriamente 60 pacientes (divididos em 3 grupos de 20), estado físico I ou II de ambos os sexos, não gestantes, com idades entre 18 e 60 anos, sem contra-indicação para bloqueio peridural e que se submeteriam à cirurgia de membro inferior (MI). Foram excluídos pacientes que não apresentavam atividades motoras dos MMII, portadores de doenças que podem cursar com redução de sensibilidade cutânea, tais como hanseníase, mono ou polineuropatia, compressão de nervos ou de raízes nervosas de MI, seqüela de poliomielite, obstrução arterial crônica e esmagamento de membro inferior.

Tratou-se de um estudo experimental do tipo ensaio clínico aleatório e duplamente encoberto em que um grupo controle G1 com 20 pacientes recebeu para bloqueio peridural lombar a solução A (10 ml de ropivacaína 0,75% com 0,5 ml de NaCl 0,9%) e os grupos estudos G2 e G3, com 20 pacientes por grupo, receberam respectivamente a solução B (10 ml de ropivacaína + 0,012 mEq de NaHCO₃ 0,336%) e a solução C (10 ml de ropivacaína + 5 µg.ml⁻¹ de adrenalina + 0,015 mEq de NaHCO₃ 0,336%). O pH e o PCO₂ das soluções anestésicas bem como suas frações não-ionizadas foram medidos e calculados antes e após o acréscimo de NaCl 0,9% ou NaHCO₃ 0,336% ou adrenalina e NaHCO₃ 0,336%. Os bloqueios peridurais lombares foram padronizados. Ao chegar à sala de operação, cada paciente recebeu previamente 5 a 10 mg de diazepam por via venosa. A monitorização constou de ECG na derivação D_{II}, oximetria de pulso, frequência cardíaca e pressão arterial com esfigmomanômetro. O paciente era posicionado sentado ou em decúbito lateral direito ou esquerdo. Depois de infiltração local com 50 mg de lidocaína 1%, a punção peridural foi realizada no espaço intervertebral lombar L₃-L₄, com agulha de Tuohy 16G e bisel voltado cefalicamente. Um cateter peridural foi introduzido e fixado, ficando 2 a 3 cm no espaço peridural. Posteriormente, com o paciente em decúbito dorsal horizontal, 10 ml da solução anestésica A, B ou C eram injetados a velocidade de 1 ml a cada 3 segundos.

O bloqueio sensitivo promovido pela anestesia peridural foi avaliado pelo critério de Hollmen¹⁸. Comprimia-se o dermatomo estudado com uma agulha (40 x 8 mm) não cortante e comparava-se sua sensibilidade com a do dermatomo não anestesiado C5 (região anterior do ombro direito ou esquerdo). Foram atribuídas as seguintes notas: Nota 0: paciente

referia presença de um objeto pontiagudo, cuja intensidade era igual à do MS. Nota 1: percepção de objeto pontiagudo, porém de menor intensidade no MI. Nota 2: o paciente não mais percebia a ponta da agulha, mas somente o tato. Nota 3: o paciente perdia o tato. O início do bloqueio para um determinado dermatomo (latência) coincidia com a nota 2. A dispersão (altura ou nível) da anestesia, cuja observação foi feita por 40 minutos, referia-se ao dermatomo mais superior bloqueado com nota 2 e representava o início do bloqueio sensitivo. O término do bloqueio (duração) se dava quando o dermatomo representante do nível da anestesia tinha seu bloqueio revertido (nota 1 ou 0 de Hollmen). Os dermatomos do tronco (T₁₂-T₁) foram considerados para o nível do bloqueio, ao passo que os lombares (L₁-L₅) eram analisados em relação à latência. Os dermatomos foram testados numa mesma região topográfica, obedecendo sempre uma seqüência idêntica. Inicialmente testava-se a latência (de L₁ a L₅) e em seguida a dispersão (ascendendo pelo tronco a partir de T₁₂). O bloqueio motor foi avaliado imediatamente após a avaliação da dispersão, pela escala de Bromage¹⁹. Também foi observado por um período máximo de 40 minutos. Foram atribuídas as seguintes notas: Nota 0: flexão do joelho e pé; nota 1: flexão do joelho com dificuldade e flexão do pé; nota 2: incapacidade de flexão do joelho e flexão do pé; nota 3: incapacidade de flexão do joelho e pé. A latência do bloqueio motor referia-se ao tempo para atingir a nota 1.

A latência sensitivo-motora foi pesquisada no MI operado, salvo quando esse se encontrava com alguma incapacidade funcional, o que impedia a avaliação pela escala de Bromage. Nesses casos, o membro contralateral foi o investigado. As coletas de dados, feitas sempre pelo mesmo observador, eram aferidas a cada minuto nos primeiros 40 minutos iniciais. A partir desse instante, a cada 5 minutos investigava-se a regressão do nível da anestesia. Nesse momento caracterizava-se o término do bloqueio.

Logo em seguida à injeção peridural, acionaram-se dois cronômetros. O primeiro, comandado por um auxiliar que catalogava os dados, funcionava ininterruptamente até o final do bloqueio. O segundo, de responsabilidade do observador, era interrompido a cada minuto para coleta dos dados durante os 40 minutos iniciais. A partir dessa ocasião a interrupção se dava a cada 5 minutos.

Para a análise de hipótese de igualdade de médias entre os três grupos utilizou-se a técnica de análise de variância (ANOVA). Quando o valor de F foi estatisticamente significativo ao ANOVA, comparações múltiplas foram feitas com o teste de Duncan. Já a hipótese de igualdade de médias entre um mesmo grupo, antes e após uma determinada intervenção, foi verificada por meio do teste *t* de Student *pareado*. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo na avaliação de diferenças entre parâmetros.

RESULTADOS

À temperatura ambiente, o preparo da solução A não promoveu precipitação da solução anestésica. Para a solução B, tal fenômeno ocorreu com valores de NaHCO₃ ≥ 0,016 mEq e,

Tabela I - Medidas Preliminares: pH, PCO₂, Frações Não-Ionizadas (FNI) e Osmolaridade (Osm) das Soluções

Soluções	pH	PCO ₂ (mmHg)	FNI (%)	Osm (mOsm.l ⁻¹)
3 lotes de ropivacaína 0,75% *	5,12 ± 0,03	10,41 ± 0,83	1,08 ± 0,12	277 ± 0,0
Solução A	5,18	10,00	1,20	280
Solução B	6,14	16,00	17,37	274
Solução C	6,00	13,00	10,00	258

* Valores expressos pela Média ± DP

Tabela III - Valores do pH, PCO₂ e da Fração Não-Ionizada (FNI), Antes e Após o Preparo das Soluções (Média ± DP)

	G1 (Solução A)		G2 (Solução B)		G3 (Solução C)	
	Antes	Após	Antes	Após	Antes	Após
pH	5,33 ± 0,14	5,30 ± 0,29	5,44 ± 0,18	6,09 ± 0,10*	5,42 ± 0,18	6,16 ± 0,11*
PCO ₂	11,71 ± 2,12	10,79 ± 2,54	12,60 ± 2,01	18,19 ± 5,26*	11,77 ± 1,47	16,85 ± 6,21*
FNI	2,02 ± 0,78	2,39 ± 1,98	2,96 ± 1,28	18,95 ± 8,91*	2,72 ± 1,05	20,96 ± 11,71*

* Valores significativos (p < 0,001)

para a solução C, com valores de NaHCO₃ > 0,016 mEq e ≤ 0,020 mEq. Nas fossas poplíteas dos ratos, todas as soluções, inclusive a preparada para uso clínico, apresentaram cristais, fato mais evidenciado nas alcalinizadas.

Os valores das medidas preliminares dos pH, PCO₂, frações não-ionizadas e osmolaridades das três amostras de lotes diferentes de ropivacaína 0,75%, e das soluções A, B e C encontram-se na tabela I.

A tabela II refere-se às características dos pacientes estudados. Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios das idades dos pacientes nos três grupos estudados. Em relação à altura, a média do grupo G1 (1,65 m) apresentou uma diferença estatisticamente significativa em comparação aos demais grupos (G2: 1,73 m e G3: 1,70 m). Relativo à variável peso, a diferença entre os valores médios encontrados para o Grupo G1 (63,75 kg) e para o Grupo G2 (76,40 kg) é estatisticamente significativa. O sexo masculino representou 75% dos pacientes e o feminino 25%. O estado físico I correspondeu a 97% dos pacientes e o estado físico II a 3%.

Tabela II - Características dos Pacientes Estudados (Valores Expressos pela Média ± DP), exceto para o Sexo e Estado Físico)

Características	Grupos		
	Grupo 1 (G1)	Grupo 2 (G2)	Grupo 3 (G3)
Idade (anos)	32,75 ± 9,55	33,10 ± 10,93	31,03 ± 10,78
Altura (m)	1,65 ± 0,05	1,73 ± 0,07 *	1,70 ± 0,06 *
Peso (kg)	63,75 ± 9,06	76,40 ± 14,16 **	70,50 ± 10,90
Sexo (M/F)	12/8	17/3	16/4
Estado Físico (ASA I/II)	20/0	20/0	18/2

* p < 0,06 x G1

** p < 0,05 x G1

As variáveis pH, PCO₂ e fração não-ionizada (Tabela III) nos pacientes do Grupo G1 não apresentaram resultados estatisticamente significativos antes e após a adição de NaCl 0,9%. Já para as outras duas soluções, as diferenças entre estas variáveis, antes e após o acréscimo de NaHCO₃ (G2) ou NaHCO₃ e adrenalina (G3), foram estatisticamente significativas (p < 0,001).

A tabela IV refere-se ao início do bloqueio sensitivo nos dermatômos de L₁ a L₅, provocado pelas soluções A, B e C.

Tabela IV - Início (minuto) do Bloqueio Sensitivo. Observação nos Dermatômos de L₁ a L₅ (Média ± DP)

Dermatômos	Grupos		
	G1	G2	G3
L ₁	10,14 ± 4,26	9,75 ± 4,70	9,58 ± 4,59
L ₂	10,42 ± 4,33	9,10 ± 3,76	8,86 ± 3,31
L ₃	10,42 ± 4,19	10,57 ± 4,73	9,83 ± 3,87
L ₄	13,04 ± 6,89	11,13 ± 5,10	9,90 ± 3,92
L ₅	16,35 ± 7,34	17,74 ± 8,21	16,39 ± 7,19

Uma primeira análise descritiva mostra que o grupo G3 (solução C) atinge o início do bloqueio sensitivo, nos dermatômos L₁, L₂, L₃ e L₄, antes dos grupos G1 (solução A) e G2 (solução B). O mesmo ocorre com grupo G2 em relação ao G1. Por outro lado, no dermatômo L₅, o grupo G1 atinge o início do bloqueio antes dos grupos G2 e G3, sendo que o grupo G3 o faz antes do G2. Através da ANOVA compararam-se as médias. Os resultados não foram significativos e, portanto, não há evidências estatísticas para se afirmar que existe diferença entre os grupos em relação à variável início do bloqueio sensitivo (latência).

As latências dos bloqueios motores encontram-se na tabela V. Respectivamente 10, 11 e 5 pacientes dos grupos G1, G2 e G3, não atingiram nota 1 na escala de Bromage em 40 minutos.

Tabela V - Início (minutos) do Bloqueio Motor (Média ± DP)

Grupos	Início do Bloqueio Motor
G1	22,90 ± 8,52
G2	21,14 ± 8,01
G3	24,61 ± 6,07

Pela ANOVA, comparou-se o tempo médio de início do bloqueio motor entre os grupos e os resultados não foram significativos.

A tabela VI refere-se à duração média dos bloqueios sensitivos provocada pelas soluções A, B e C.

Tabela VI - Tempo (minuto) da Duração do Bloqueio Sensitivo (Média ± DP)

Grupos	Duração
G1	105,71 ± 35,34
G2	131,10 ± 39,42
G3	139,84 ± 44,37

* Valores significativos ($p < 0,05$)

Através da ANOVA, verificou-se existirem diferenças estatisticamente significativas entre a duração média dos bloqueios anestésicos nos grupos G2 e G3, quando comparados ao grupo G1.

A aplicação do teste de Duncan não identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos G2 e G3, porém, a duração do bloqueio nesses grupos foi significativamente maior que a duração no grupo G1. Em outras palavras, em relação à duração do bloqueio, as soluções B e C são equivalentes entre si e superiores à solução A.

A tabela VII refere-se ao nível ou altura ou dispersão do bloqueio anestésico. Quinze por cento dos pacientes dos grupos G1 e G3 alcançaram um nível de bloqueio acima de T8, ao passo que para o grupo G2, esse nível só foi atingido por 30% dos pacientes.

Tabela VII - Distribuição do Nível ou Altura ou Dispersão do Bloqueio nos Grupos G1, G2 e G3

Dermátomo	Frequência/Proporção		
	G1	G2	G3
T ₄	-	2/10	1/5
T ₅	1/15	2/10	-
T ₆	-	1/5	1/5
T ₇	2/10	1/5	1/5
T ₈	4/20	1/5	3/15
T ₉	6/30	2/10	2/10
T ₁₀	3/15	2/10	4/20
T ₁₁	3/15	5/25	4/20
T ₁₂	1/5	4/20	4/20

DISCUSSÃO

Sabe-se que a adição indiscriminada de NaHCO_3 ao anestésico local, elevando acentuadamente o pH do meio, promove precipitação (cristalização) da solução por perda da hidrossolubilidade do agente anestésico²⁰. Assim, a quantidade de bicarbonato acrescentada à solução anestésica local deve ser precisamente calculada. Uma quantidade de NaHCO_3 maior ou igual àquela que promove cristalização inativa a solução anestésica, além de propiciar risco de se administrar ao paciente uma solução de osmolaridade elevada, o que pode causar dano tissular²¹.

A quantidade de 0,016 mEq e a que varia de 0,016 a 0,020 mEq de NaHCO_3 , responsáveis respectivamente pela precipitação de 10 ml da solução de ropivacaína 0,75% e 10 ml de ropivacaína 0,75% com adrenalina (1:200.000) recentemente adicionada, apresentaram-se muito próximas do ponto de vista clínico-laboratorial. Realmente, depois de preparadas e administradas, as soluções B e C não mostraram diferenças clínicas consistentes e as variáveis pH, PCO_2 e fração não-ionizada não exibiram diferenças estatisticamente significativas. Catecolaminas são manufaturadas para uso clínico em solução de pH ácido e o acréscimo de adrenalina (1:200.000) minutos antes de se alcalinizar a solução de ropivacaína 0,75% não reduziu o pH da solução o suficiente para permitir uma maior concentração de NaHCO_3 . Dessa forma, a concentração de NaHCO_3 pode ser considerada a mesma para alcalinizar a solução de ropivacaína 0,75% sem adrenalina ou com adrenalina adicionada recentemente. Esse achado vem ao encontro dos resultados apresentados por outros autores²⁰, que estudando sobre a alcalinização das soluções de lidocaína, bupivacaína, mepivacaína e etidocaína concluíram que a concentração de NaHCO_3 necessária para alcalinizar o anestésico sem adrenalina e com adrenalina adicionada recente e previamente é a mesma. Ropivacaína e bupivacaína possuem propriedades físico-químicas semelhantes. No entanto, 10 ml da solução de bupivacaína 0,5% é capaz de receber, sem se precipitar e à temperatura ambiente, uma quantidade de NaHCO_3 (0,05 mEq), 3 a 4 vezes maior do que aquela necessária para precipitar 10 ml de ropivacaína 0,75%. Isso pode ser explicado pela diferença do pH das soluções. O pH mais elevado da solução de ropivacaína faz com que sua hidrossolubilidade seja mais sensível a pequenos aumentos do pH do meio. Assim, menores concentrações de NaHCO_3 precipitam a solução. Por outro lado, o pH mais ácido da solução de bupivacaína permite que se acrescente maior quantidade de NaHCO_3 . As soluções de bupivacaína e ropivacaína são respectivamente preparadas num pH entre 4,0 e 5,0^{4,15,16}. Outro estudo²² estabeleceu que 0,010 mEq de uma solução de NaHCO_3 a 8,4% adicionada a 2 ml da solução de ropivacaína 2% (4 mg do anestésico) promove sua precipitação num período que varia entre 8 e 10 minutos, eleva o pH de 5,6 para próximo de 7,3 e gera um aumento da fração não-ionizada do agente de 1% para aproximadamente 20%. Provavelmente as diferenças observadas entre esses resultados e os verificados aqui foram relativas ao método empregado. Nesse ex-

perimento utilizaram-se 10 ml de solução de ropivacaína 0,75% (75 mg do anestésico) e o tempo de precipitação de 5 minutos foi avaliado por microscopia óptica (presença de cristais).

Não existem evidências de que a alcalinização correta de soluções de anestésicos locais cause alguma complicação ou efeito colateral³. Poder-se-ia pensar que a osmolaridade final aumentada de uma solução anestésica com NaHCO₃ causasse alguma lesão tissular. Nesse caso, com a alcalinização da ropivacaína, essa hipótese foi afastada. A osmolaridade das soluções B e C (Tabela I) foi inferior à da ropivacaína 0,75%, cujo valor (277 mOsm.l⁻¹) é menor que o da osmolaridade do organismo humano, que por sua vez é próximo de 300 mOsm.l⁻¹²³. Logo, não há nenhum risco de promover lesão tecidual por mecanismo osmolar, o que é comprovado pelo amplo uso clínico deste anestésico.

Examinaram-se à microscopia óptica amostras das soluções anestésicas (laboratorial, A, B e C) colhidas das fossas poplíteas de ratos. A cristalização encontrou-se presente em todas as soluções (inclusive a disponível comercialmente). No entanto, os cristais foram observados em maior quantidade nas soluções B e C. Esse achado revela que é possível ocorrer precipitação de ropivacaína depois de sua administração. Isto é, soluções de ropivacaína corretamente alcalinizadas com NaHCO₃ e mesmo soluções de ropivacaína preparadas para uso clínico podem apresentar algum grau de precipitação depois de injetadas no espaço peridural humano. O que possivelmente explica essa ocorrência é a presença da solução anestésica local em um ambiente de temperatura corporal (36 °C) e a atuação dos sistemas-tampão orgânicos. No caso específico da solução de ropivacaína (pH 5), os tampões orgânicos atuam para equilibrar (elevar) o pH dessa substância com o pH fisiológico (7,4), o que, em parte, poderia desestabilizar a solução anestésica com o surgimento de cristais.

O conhecimento prévio do pKa da ropivacaína e as medidas laboratoriais das variáveis pH e PCO₂ permitiram o cálculo matemático das frações não-ionizadas das soluções A, B e C, através da equação de Henderson-Hasselbach.

A adição de NaHCO₃ (solução B e C) à solução de ropivacaína 0,75% elevou significativamente o pH, o PCO₂ e a fração não-ionizada das soluções anestésicas (Tabela III). Essas elevações não ocasionaram bloqueios peridurais de melhor qualidade, no que diz respeito às latências sensitiva e motora. Por outro lado, promoveram bloqueios sensitivos de duração maior.

Altura e peso são variáveis altamente inter-relacionadas. Nessa pesquisa, os valores médios da altura dos pacientes do grupo G1 apresentaram diferenças significativas com os valores médios dos demais grupos. Da mesma forma, o peso médio dos pacientes do grupo G1 foi significativamente menor que os do grupo G2. Entretanto, essas diferenças não promoveram repercussões clínicas, uma vez que as dispersões dos bloqueios atingiram níveis mais elevados nos pacientes dos grupos G2 e G3 (maiores pesos e alturas). Habitualmente, dependendo de outras variáveis (por exemplo vo-

lume anestésico), em pacientes de estaturas maiores os bloqueios peridurais tendem a uma dispersão menor²⁴.

Alguns autores consideram ineficaz o método de aferição da latência sensorial utilizada nesse trabalho (percepção tátil de objeto pontiagudo), bem como outros de fundamentação clínica. Por exemplo, o da perda de percepção da temperatura. Argumentam serem estes métodos falhos, com maiores possibilidades de erros. Sugerem o uso de métodos mais eficazes como a estimulação elétrica de dermatômos, que informaria mais acuradamente o início do bloqueio. A averiguação clínica poderia estabelecer um tempo de latência subestimado ou superestimado, além da possibilidade de não se detectarem diferenças nas potências das soluções comparadas²⁵. Nessa pesquisa, no entanto, a finalidade foi comparar, através de um protocolo criteriosamente obedecido e igual para todos os grupos, se existiriam diferenças nas latências dos grupos estudados, visando aplicação clínica dos resultados obtidos.

As soluções B e C, mesmo com uma elevação significativa das frações não-ionizadas de ropivacaína, não reduziram as latências sensitivas dos bloqueios peridurais relativas à solução-controle (A). As soluções de ropivacaína encontram-se com um pH próximo de 5 e com aproximadamente 1% em sua forma não-ionizada. As soluções administradas aos pacientes dos grupos G2 e G3 alcançaram um pH em torno de 6 e as frações lipossolúveis da ropivacaína aproximaram-se de 20%, porém não diminuíram a latência sensitiva do bloqueio. As concentrações de NaHCO₃ que alcalinizaram as soluções de ropivacaína 0,75%, embora pequenas, foram suficientes para causar marcantes alterações físico-químicas, porém, possivelmente não o bastante para reduzir as latências dos bloqueios²⁶. Adicionar maior quantidade de NaHCO₃ que as estabelecidas nesse experimento, na tentativa de elevar ainda mais o pH e a fração lipossolúvel do anestésico, precipita a solução e reduz a eficácia anestésica, o que inviabiliza o estudo.

Pelo mesmo motivo, explica-se não existir diferenças significativas entre as latências dos bloqueios motores nos três grupos estudados. Naturalmente o início do bloqueio motor é retardado em relação ao do sensitivo. Fibras que conduzem impulsos motores (A α , β , γ) são mais resistentes à ação do anestésico local. Já as fibras A δ e C, responsáveis pela condução sensitiva, são mais sensíveis à ação destes agentes². Possivelmente, o pequeno volume (10 ml) administrado corroborou para que 10 pacientes do grupo G1, 11 do grupo G2 e 5 do grupo G3 não apresentassem o grau 1 de Bromage. As soluções B e C se mostraram equivalentes entre si em relação à duração do bloqueio sensitivo. Entretanto, comparadas à solução A, elevaram significativamente as durações desses bloqueios. Embora o aumento das frações lipossolúveis das soluções B e C não tenha repercutido clinicamente diminuindo as latências dos bloqueios, o mesmo não ocorreu quanto à duração sensitiva da anestesia. Possivelmente quantidade maior de ropivacaína das soluções B e C, por aumento de suas frações não-ionizadas, conseguiu atravessar a membrana neural. No meio intra-axonal, acidificado pelo CO₂ resultante da alcalinização da solução anestésica, ele-

va-se a fração ionizável (catiônica) do anestésico, cuja afinidade pelos canais de sódio é maior que a existente entre estes e a fração lipossolúvel da ropivacaína. Dessa forma, estabelecer-se-ia um bloqueio anestésico de duração maior^{6,7,27}. Estudos *in vitro*^{8,28} referem que a alcalinização de soluções de lidocaína e bupivacaína, aumentando o número de moléculas não-ionizadas, eleva a potência destes anestésicos e, na presença de complexos-tampão (*in vivo*), a duração de ação da bupivacaína pode ser extremamente aumentada²⁹.

Entre as soluções alcalinizadas, a solução C não apresentou vantagem sobre a solução B, no que se refere à duração do bloqueio sensitivo. Algumas publicações relatam a propriedade vasoconstritora³⁰⁻³² da ropivacaína e que a adição de adrenalina nas preparações clínicas desse agente não aumenta o tempo de duração dos bloqueios anestésicos^{33,34}. A duração do bloqueio peridural promovido pela ropivacaína com adrenalina em solução alcalinizada, até então, não havia sido estudada. O mesmo, porém, observou-se nesse experimento. A adrenalina também não aumentou a duração do bloqueio promovido pela solução C. Adrenalina é instável em pH fisiológico (ou alcalino), motivo pelo qual sua preparação laboratorial é formulada em pH que varia entre 3,5 e 5,5. Pouco se sabe sobre a estabilidade e a eficácia da adrenalina quando o pH do meio onde ela se encontra é alterado. Alguns estudos³⁵ não relataram queda na concentração de adrenalina em solução alcalinizada de lidocaína e bupivacaína. Por outro lado, outros autores³⁶ referiram considerável degradação da adrenalina quando era adicionada à solução anestésica contendo NaHCO₃. Possivelmente foi o que ocorreu. O pH da solução C se elevou para valores ao redor de 6,0 e promoveu redução da eficácia da adrenalina, o que em nada contribuiu para um melhor desempenho dessa solução.

A dispersão (nível) máxima dos bloqueios anestésicos promovidos pela solução A atingiu o dermatomo T₅ em um caso. Os demais bloqueios se instalaram entre os dermatomos T₇ e T₁₂. Nos pacientes que receberam a solução B, dois casos alcançaram T₄. Nos outros, os bloqueios se instalaram entre T₅ e T₁₂. Em relação ao nível máximo dos bloqueios obtidos pela solução C, em um paciente o dermatomo T₄ foi bloqueado. Nos demais casos, fixaram-se entre T₆ e T₁₂.

Teoricamente, o aumento de moléculas não-ionizadas de ropivacaína, por elevação do pH de sua solução, promoveria maior alcance do bloqueio anestésico peridural. O aumento da fração não-ionizada do agente provocaria maior dispersão anestésica pelo espaço peridural. Estudo em que outros anestésicos locais foram alcalinizados mostrou essa ocorrência³⁷. Outros, porém, não obtiveram o mesmo resultado e constataram não haver diferenças entre a solução com ajuste de pH e a preparada para uso clínico^{3,38}. No presente estudo não se pode afirmar vantagem de uma solução sobre as demais, porém as soluções B e C alcançaram um dermatomo (T₄) não atingido pela solução A.

A aplicabilidade clínica da alcalinização de anestésicos locais é controversa. No entanto, os resultados dessa pesquisa permitem concluir que a solução alcalinizada de ropivacaína

na 0,75% revelou ser mais eficaz que a solução de ropivacaína não alcalinizada. Contudo, do ponto de vista clínico, sua superioridade foi discreta, o que pode desmotivar seu uso na prática clínica diária.

RESUMEN

Ramos G, Pereira E, Simonetti MPB, Lemos Neto SP, Mendonça M, Paula Neto JR - Alcalinización de la Ropivacaína 0,75% para Bloqueo Peridural

Justificativa y Objetivos - No encontramos en la literatura estudios clínicos sobre la alcalinización de la ropivacaína. Los objetivos de este estudio fueron: a) determinar la cantidad de NaHCO₃ que alcaliniza la ropivacaína 0,75% (con y sin adrenalina); b) averiguar las alteraciones físico-químicas decurrentes de esta alcalinización; c) verificar si la ropivacaína alcalinizada provoca bloqueo peridural de mejor calidad, en lo que se refiere a la latencia sensitivo-motora, a la dispersión y la duración de la anestesia.

Método - Fue determinado en laboratorio que 0,012 y 0,015 mEq de NaHCO₃ respectivamente alcalinizaron 10 ml de las soluciones de ropivacaína 0,75% sin y con adrenalina (1:200.000). En la segunda fase el estudio fue aleatorio y duplicamente encubierto envolviendo 60 pacientes divididos en tres grupos de 20 (G1, G2 y G3) que recibieron respectivamente, a través de bloqueos peridurales lumbares, 10 ml de ropivacaína 0,75% mas 0,5 ml de NaCl 0,9% (solución A), 10 ml de ropivacaína 0,75% mas 0,012 mEq de NaHCO₃ (solución B) y 10 ml de ropivacaína 0,75% (con adrenalina) mas 0,015 mEq de NaHCO₃ (solución C). El pH, PCO₂ y las fracciones no-ionizadas de las soluciones de ropivacaína 0,75% fueron comprobadas antes y después de la adición de NaCl 0,9% o NaHCO₃ o adrenalina y NaHCO₃. Fueron evaluadas las latencias sensitivas y motoras, la dispersión y la duración del bloqueo.

Resultados - Los valores del pH, PCO₂ y de las fracciones no-ionizadas se elevaron significativamente en las soluciones B y C, en relación a la solución A. No fueron observadas diferencias entre los grupos en relación a la dispersión y a la latencia sensitivo-motora. La duración de los bloqueos sensitivos fue significativamente mayor en los pacientes de los grupos G2 y G3.

Conclusiones - La cantidad de NaHCO₃ para alcalinizar 10 ml de ropivacaína 0,75%, a la temperatura ambiente, es de 0,012 mEq. Cuando la solución contiene adrenalina 1:200.000 (5 µg.ml⁻¹) se puede adicionar hasta 0,015 mEq de NaHCO₃. La alcalinización de la solución de ropivacaína 0,75% no ocasionó reducción de la latencia sensitivo-motora. No obstante, proporcionó significativo aumento de la duración del bloqueo peridural, sin diferencias significativas entre las soluciones con y sin adrenalina.

REFERÊNCIAS

01. Difazio CA, Carron H, Grosslight KR et al - Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1986;65:760-764.
02. Stoelting RK - *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 1st Ed, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1987;148.
03. Galindo A - pH - Adjusted local anesthetics clinical experience. *Reg Anesth*, 1983;8:35-36.
04. Moore DC - The pH of local anesthetic solutions. *Anesth Analg*, 1981;60:833-834.
05. Tucker GT, Mather LE - Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clin Pharmacokinet*, 1979;4:241-278.

06. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P - The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther*, 1965;150:152-159.
07. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P - The effect of the nerve sheath on the action of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther*, 1965;150:160-164.
08. Strobel GE, Bianchi CP - The effects of pH gradients on the action of procaine and lidocaine in intact and desheathed sciatic nerves. *J Pharmacol Exp Ther*, 1970;172:1-17.
09. Narahashi T, Frazier DT, Yamada M - The site of action and active form of local anesthetics. I. Theory and pH experiments with tertiary compounds. *J Pharmacol Exp Ther*, 1970;171:32-44.
10. Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N - Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet*, 1990;335:1243-1246.
11. Catchlove RF - The influence of CO₂ and pH on local anesthetic action. *J Pharmacol Exp Ther*, 1972;181:298-309.
12. Bedder MD, Kozody R, Craig DB - Comparison of bupivacaine and alkalinized bupivacaine in brachial plexus anesthesia. *Anesth Analg*, 1988;67:48-52.
13. Tetzlaff JE, Yoon HJ, Brems J et al - Alkalinization of mepivacaine improves the quality of motor block associated with interscalene brachial plexus anesthesia for shoulder surgery. *Reg Anesth*, 1995;20:128-132.
14. Calvey TN - Chirality in anesthesia. *Anaesthesia*, 1992;47:93-94.
15. McClure JH - Ropivacaine. *Br J Anaesth*, 1996;76:300-307.
16. Leisure GS, Difazio CA - Ropivacaine: the new local anesthetic. *Sem Anesth*, 1996;15:1-9.
17. Waynforth HB - *Experimental and Surgical Technique in the Rat*. 1st Ed, Londres, Academic Press, 1980;3-61.
18. Buttner J, Klose R - Alkalinization of mepivacaine for axillary plexus anesthesia using a catheter. *Reg Anaesth*, 1991;14:17-24.
19. Bromage PR - A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1965;16:55-69.
20. Ikuta PT, Raza, SM, Durrani Z et al - pH adjustment schedule for the amide local anesthetics. *Reg Anesth*, 1989;14:229-235.
21. Selander D - Neurotoxicity of local anesthetics: animal data. *Reg Anesth*, 1993;18:461-468.
22. Fulling PD, Peterfreund RA - Alkalinization of ropivacaine with sodium bicarbonate: pH adjustment and precipitation characteristics. *Anesthesiology*, 1998;89:844.
23. Guyton AC - *Tratado de Fisiologia Médica*. 6^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986;43.
24. Curatolo M, Orlando A, Zbinden AM et al - A multifactorial analysis to explain inadequate surgical analgesia after extradural block. *Br J Anaesth*, 1995;75:274-281.
25. Curatolo M, Felix PS, Nielsen LA et al - Adding sodium bicarbonate to lidocaine enhances the depth of epidural blockade. *Anesth Analg*, 1998;86:341-347.
26. Chow MY, Sia AT, Koay CK et al - Alkalinization of lidocaine does not hasten the onset of axillary brachial plexus block. *Anesth Analg*, 1998;86:566-568.
27. Hilgier M - Alkalinization of bupivacaine for brachial plexus block. *Reg Anesth*, 1985;10:59-61.
28. Buckley FP, Duval Neto GF, Fink R - pH of solution and duration of local anesthetic block. *Reg Anesth*, 1983;8:36.
29. Rosenblatt RM, Fung DL - Mechanism of action for dextran prolonging regional anesthesia. *Reg Anesth*, 1980;5:3-5.
30. Niesel HC, Kaiser H, Eilingsfeld T - Ropivacaine - a new local anesthetic with specific properties. *Reg Anaesth*, 1990;13:54-56.
31. Iida H, Watanabe Y, Dohi S et al - Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology*, 1997;87:75-81.
32. Ishiyama T, Dohi S, Iida H et al - The effects of topical and intravenous ropivacaine on canine pial microcirculation. *Anesth Analg*, 1997;85:75-81.
33. Hurley RJ, Feldman HS, Latka C et al - The effects of epinephrine on the anesthetic and hemodynamic properties of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. *Reg Anesth*, 1991;16:303-308.
34. Cederholm I, Anskar S, Bengtsson M - Sensory motor, and sympathetic block during epidural analgesia with 0.5% and 0.75% ropivacaine with and without epinephrine. *Reg Anesth*, 1994;19:18-33.
35. Bonhomme L, Benhamou D, Comoy E et al - Stability of epinephrine in alkalinized solutions. *Ann Emerg Med*, 1990;19:1242-1244.
36. Murakami CS, Odland, PB, Ross BK - Buffered local anesthetics and epinephrine degradation. *J Dermatol Surg Oncol*, 1994;20:192-195.
37. Capogna G, Celleno D, Laudano D et al - Alkalinization of local anesthetics. Which block, which local anesthetic? *Reg Anesth*, 1995;20:369-377.
38. Siler JN, Rosenberg H - Lidocaine hydrochloride versus lidocaine bicarbonate for epidural anesthesia in outpatients undergoing arthroscopic surgery. *J Clin Anesth*, 1990;2:296-300.