



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Estudio Comparativo entre la Bupivacaína (S75-R25) y la Ropivacaína para Evaluar la Seguridad Cardiovascular en el Bloqueo del Plexo Braquial

Adilson Hamaji ¹, Marcelo Rosa de Rezende ², Rames Mattar Jr. ³, Joaquim Edson Vieira* ⁴, José Otávio Costa Auler Jr. ⁵

1. Doctorado; Médico Anestesiólogo; Instituto de Ortopedia del *Hospital das Clínicas*, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (USP), SP, Brasil
2. Doctorado; Cirujano Ortopédico; Instituto de Ortopedia del *Hospital das Clínicas*, Facultad de Medicina de la USP, SP, Brasil
3. Profesor Asociado; Departamento de Ortopedia y Traumatología, Facultad de Medicina de la USP, SP, Brasil
4. Profesor Asociado; Disciplina de Anestesiología del Departamento de Cirugía y Anestesiología, Facultad de Medicina de la USP; Anestesiólogo; Instituto de Ortopedia del *Hospital das Clínicas*, Facultad de Medicina de la USP, SP, Brasil
5. Profesor Titular; Departamento de Cirugía y Anestesiología, Facultad de Medicina de la USP, SP, Brasil
Recibido del Departamento de Cirugía, Universidad de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Artículo sometido el 6 de febrero de 2012. Aprobado el 14 de junio 2012.

Descriptorios:

Anestésicos, Local, bupivacaína (S75-R25), ropivacaína; Electrocardiografía, Ambulatorio; FARMACOLOGIA, Estereoisomerismo; TÉCNICA ANESTÉSICA, Regional, plexo braquial.

Resumen

Justificativa y objetivos: La Bupivacaína es el fármaco por elección para la anestesia regional por poseer una eficacia, una larga duración y un bloqueo motor menos intenso. La Bupivacaína (S75-R25) consiste en una mezcla de isómeros ópticos que contienen un 75% de levobupivacaína (S-) y un 25% de dextrobupivacaína (R+), y fue creada por una compañía farmacéutica brasileña. Este estudio comparó la eficacia y la seguridad de la bupivacaína S75-R25 con el vasoconstrictor y la ropivacaína para el sistema cardiovascular en el bloqueo del plexo braquial.

Métodos: El equipo de investigación colocó de forma aleatoria a los pacientes que recibirían el bloqueo del plexo braquial con la bupivacaína S75-R25 (Grupo B) o la ropivacaína (Grupo R), ambos fármacos al 0,50%, y 30 mL de epinefrina 1:200.000. El ECG continuo (Holter) se registró durante todo el procedimiento, como también la escala de fuerza de Lovett, además de la monitorización (frecuencia cardíaca, oximetría de pulso y presión arterial no invasiva). La incidencia de eventos adversos fue comparada con los test del Xi-Cuadrado (χ^2) o exacto de Fisher.

Resultados: Fueron divididos en dos grupos 44 pacientes. No hubo diferencia significativa con relación a la edad, peso, altura, sexo y tiempo de operación. No hubo diferencia entre las arritmias supraventriculares antes o después del bloqueo del plexo braquial, independientemente del anestésico local elegido. La pérdida de sensibilidad fue más rápida en el Grupo B ($23,1 \pm 11,7$ min) en comparación con el Grupo R ($26,8 \pm 11,5$ min), aunque no fuere significativa ($p = 0,205$, test t de Student). Hubo una reducción de la frecuencia cardíaca, observada durante la monitorización continua de 24 horas (Holter).

*Correspondencia para: Universidade de São Paulo, Departamento de Cirurgia, Av. Dr. Arnaldo 455, sala 2342, Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-903.

E-mail: joaquimev@usp.br

ISSN © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

doi: 10.1016/j.bjanes.2012.06.001

Conclusiones: Este estudio demostró una eficacia parecida entre la bupivacaína S75-R25 y la ropivacaína para el bloqueo del plexo braquial, con incidencias parecidas de arritmias supraventriculares.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

Introducción

La Bupivacaína tiene un carbono asimétrico o quiral que le da la propiedad de isómeros ópticos bajo la forma dextrógira R(+) o levógira S(-). Los anestésicos locales formulados con la bupivacaína contienen una mezcla racémica con un 50% de cada uno de los isómeros. En razón del uso generalizado, existen relatos de grave toxicidad cardíaca y neurológica, causadas principalmente por las inyecciones intravasculares accidentales¹.

Las investigaciones farmacológicas presentaron dos compuestos levógiros comparables, el isómero levobupivacaína, una bupivacaína purificada (S-) y la ropivacaína. Estudios clínicos demostraron una eficacia similar para el bloqueo sensorial del nervio ciático^{2,3}, raquianestesia⁴⁻⁶ y anestesia epidural^{7,8}, tanto en la intensidad como en la duración, comparados con la levobupivacaína con la bupivacaína racémica. Sin embargo, el bloqueo motor pareció ser inferior⁸. La Ropivacaína por otro lado, parece tener una potencia anestésica ligeramente inferior a la levobupivacaína o bupivacaína racémica, lo que incluye un bloqueo motor menos intenso⁸. La ropivacaína fue equivalente a la levobupivacaína en el bloqueo interescalénico del plexo braquial⁹ y del nervio ciático^{3,10}. Su toxicidad cardíaca y neurológica es aparentemente más baja que la de los otros dos anestésicos^{11,12}. Las dosificaciones intravenosas letales de levobupivacaína y ropivacaína en cerdos fueron equivalentes y cerca de dos veces mayores que la de la bupivacaína¹³. La toxicidad cardíaca inducida por la inyección intra coronaria en ovinos fue similar para los tres fármacos¹⁴. Esos tres fármacos produjeron un alargamiento del complejo QRS en los corazones aislados de conejos y la bupivacaína racémica fue de dos a tres veces más tóxica¹⁵. Además de eso, la ropivacaína necesita una dosis mayor para inducir la asistolia en ratones¹⁶.

La Levobupivacaína y la ropivacaína son menos neurotóxicas que la bupivacaína racémica en la inducción de las convulsiones en ratones^{16,17}. En los ovinos, el umbral de convulsión siempre es menor entre los animales que están preñados. La Ropivacaína es más segura que la levobupivacaína y que a su vez, es más segura que la bupivacaína¹⁸.

Aunque los estudios *in vitro* hayan demostrado que los dos isómeros de la bupivacaína son equipotentes para promover el bloqueo motor¹⁹, la forma dextrógira es más potente que la levógira para inhibir los canales de sodio²⁰, lo que justifica un bloqueo motor reducido cuando se usa la mezcla con una concentración más elevada del isómero (S-). La farmacología brasilera introdujo una mezcla enantiomérica de isómeros ópticos que contienen un 75% de levobupivacaína (S-) y un 25% de dextrobupivacaína (R+), la bupivacaína (S75-R25). Al estudiar la eficacia de la levobupivacaína y de la bupivacaína (S75-R25) en la anestesia epidural, encontramos una reducción en la incidencia de los eventos adversos cardíacos y neurológicos y un ajuste de los bloqueos sensorial y motor^{21,22}.

Este estudio comparó la seguridad y la eficacia de los anestésicos bupivacaína S75-R25 con el vasoconstrictor y la ropivacaína en el bloqueo del plexo braquial (BPB) para cirugía de miembro superior, teniendo en cuenta que la técnica podría exigir dosis elevadas de anestésico local.

Métodos

Después de la obtención y de la aprobación del Comité de Ética, los pacientes de ambos sexos, entre 18 y 40 años, señalados para los procedimientos electivos en el antebrazo, muñeca o en la mano, fueron invitados a participar. Constituímos una muestra de conveniencia con una ubicación de los grupos determinada por una tabla computadorizada para recibir la bupivacaína S75-R25 (Grupo B) o la ropivacaína (Grupo R).

Secundando los criterios de la Sociedad Norteamericana de Anestesiología (ASA), todos los pacientes fueron considerados ASA I o II. Los criterios de inclusión fueron los individuos con hipersensibilidad a anestésicos locales, intolerancia o alergia a cualquier uno de los medicamentos usados en el protocolo, como también los que tenían múltiples traumas o lesiones agudas, como lesión de la médula espinal, neuropatía periférica u otros trastornos neurológicos. Los criterios de exclusión fueron infarto del miocardio, en menos de seis meses anteriores al estudio; demencia y otros trastornos cognitivos; abuso del alcohol y uso de drogas antirretrovirales. También fueron excluidos los pacientes que firmaron el consentimiento, pero que tenían alteraciones significativas en el monitoreo inicial por Holter (hemoglobina < 10 g.dL⁻¹, leucocitosis superior a 14.000, INR > 1,3, fibrilación atrial persistente o presencia de extrasístoles ventriculares).

Usamos el sistema de monitoreo ECG GE modelo MARS 5000 Holter. La Escala Analógica Visual (VAS) se usó para evaluar el dolor en el período postoperatorio^{23,24}. La escala de fuerza de Lovett fue usada para evaluar la fuerza muscular, con base en la evaluación subjetiva de 6 grados (6: Normal; 5: Bueno, el músculo vence la gravedad, pero la fuerza se reduce; 4: Ponderada, el músculo es capaz de vencer la gravedad y hacer parcialmente los movimientos normales; 3: Débil, ejecución de pequeños movimientos, pero no vence la gravedad; 2: Trazo: existe una contracción muscular, pero ningún movimiento; 1: Parálisis, ninguna contracción o movimiento se observa).

Después del consentimiento y una semana antes de la intervención, los pacientes realizaron exámenes laboratoriales, y el ECG en reposo se registró y los pacientes fueron monitorizados por Holter (preoperatorio) para identificar las condiciones basales. El monitoreo perioperatorio con Holter (postoperatorio) fue instalado en la sala de cirugía. Los siguientes dispositivos de monitoreo fueron usados: oxímetro de pulso, monitor de presión arterial no invasiva y electrocardiógrafo. Usamos una cánula nasal para la admi-

nistración de oxígeno (2 L.min⁻¹). Los pacientes recibieron 0,05 a 0,3 mg.kg⁻¹ de midazolam (máximo de 15 mg) por vía intramuscular antes de los procedimientos.

La arteria axilar fue identificada por palpación y enseguida, una aguja eléctricamente aislada se insertó en el lado medial del brazo en un ángulo de 45° con relación a la piel. Pulsos de estimulación eléctrica con una duración de 0,1-0,2 ms y una frecuencia de 1-2 Hz fueron usados para generar la respuesta motora y orientar la progresión y la dirección de la aguja. Después de la identificación del local adecuado para la inyección de los anestésicos locales en el territorio de los nervios radial, mediano y musculocutáneo, se realizó un test con 3 mL de cloruro de sodio y 15 mcg de adrenalina para evitar la inyección intravascular.

Los pacientes recibieron una infiltración de 30 mL de anestésico - solución de bupivacaína S75-R25 al 0,50% (Grupo B) o ropivacaína al 0,50% (Grupo R) -, de acuerdo con el protocolo de selección de las ampollas no identificadas. Ellas fueron preparadas con 20 mL de ropivacaína y 20 mL de bupivacaína S75-R25 con epinefrina 1:200.000, permaneciendo cerradas durante todo el estudio y siendo abiertas solo después de la recolección de todas las informaciones de las historias clínicas. En el caso de un fallo parcial, el protocolo permitía el uso de fentanilo (1 mcg.kg⁻¹) y una infusión-objeto continua de propofol de hasta 3 mcg.mL⁻¹, ambos por vía intravenosa. En el caso de que hubiese un fallo total, el procedimiento sería dirigido a la anestesia general.

Los siguientes parámetros se evaluaron a cada cinco minutos: conductancia de la piel (*skin patch-clamping*), bloqueo motor (Lovett), frecuencia cardíaca, presión arterial y saturación de hemoglobina (oxímetro). Treinta minutos después de la inducción del bloqueo, en el caso de que hubiese fallo parcial o total de la anestesia, el procedimiento que sería adoptado quedaría a cargo del anestesiólogo y los datos recopilados no deberían ser usados en la investigación. Los pacientes recibieron ketoprofeno (100 mg) y dipirona (2.000 mg) después del término de la cirugía; el tramadol (100 mg) se prescribió cuando fue necesario. Los pacientes fueron evaluados seis y 24 horas después de la inyección del anestésico, cuando el Holter fue retirado y los pacientes fueron cuestionados sobre los eventos adversos y su tolerabilidad.

El programa Statistica versión 5.0 (Statsoft Inc, Tulsa, USA), se usó para el análisis estadístico, con un nivel de significancia de 0,05. Las variables cuantitativas se expresaron como promedio, desviación estándar y valores promedios, mínimos y máximos, comparados por el análisis de variancia

para las medidas repetidas. Las variables cualitativas, como la incidencia de eventos adversos, se expresaron como números absolutos (n) y relativos (%), comparadas por los test Xi-Cuadrado (Xi²) o exacto de Fisher.

Resultados

Cuarenta y cuatro pacientes que fueron divididos en dos grupos, firmaron el término de consentimiento informado. No hubo diferencia con relación a la edad, peso, altura, sexo y tiempo de cirugía (Tabla 1). Los procedimientos hechos (artrodesis y artroplastia, neurólisis, retirada del cable de Kirschner, tenólisis, fijación de la fractura y liberación de túnel carpiano), fueron distribuidos imparcialmente entre los grupos. Los datos de un paciente en cada grupo se perdieron a causa de los registros inadecuados de Holter.

Todos los pacientes tenían respuestas relacionadas con la estimulación eléctrica de los nervios: radial, mediano y musculocutáneo. En la comparación con los parámetros preoperatorios, se dio una reducción de la frecuencia cardíaca durante la cirugía bajo bloqueo del plexo braquial ($p < 0,0001$). Esa reducción no fue diferente entre los grupos ($p = 0,997$). El número de complejos QRS durante la cirugía también fue inferior ($p < 0,0001$) al del preoperatorio, pero no fue diferente entre los grupos ($p = 0,585$). Independientemente del anestésico local usado, el número de arritmias supraventriculares no fue diferente antes o después del bloqueo del plexo. Las diferencias entre esos resultados arrojaron una frecuencia cardíaca más baja, una reducción de la frecuencia cardíaca máxima y del número de complejos QRS. El número de arritmias supraventriculares permaneció siendo el mismo (Tabla 2).

La pérdida de sensibilidad fue más rápida en el Grupo B ($23,1 \pm 11,7$ min) comparado con el Grupo R ($26,8 \pm 11,5$ min), aunque no haya sido significativa ($p = 0,205$, test *t* de Student). El bloqueo motor fue significativamente menor (mejor nivel de bloqueo) en el Grupo B a partir de los primeros 35 minutos y en lo adelante. Dos pacientes del Grupo B y cuatro del Grupo R tenían bloqueo anestésico insuficiente ($p = 0,66$, Xi-Cuadrado (Xi²)) y recibieron propofol (bupivacaína, $n = 7$; ropivacaína, $n = 3$) y/o fentanil (bupivacaína, $n = 4$; ropivacaína, $n = 1$). Cuatro pacientes del Grupo B y siete del Grupo R necesitaron tramadol en el período postoperatorio ($p = 0,48$, Xi-Cuadrado (Xi²)) (Tabla 3).

Tabla 1 - Características de los Pacientes y Tiempo Quirúrgico (min) (Promedio \pm DE).

	Bupivacaína S75-R25 (n = 22)	Ropivacaína (n = 22)	p
Edad	40,6 \pm 11,4	40,9 \pm 11,3	0,936*
Peso	78,7 \pm 19,2	72,6 \pm 15,5	0,254*
Altura	1,70 \pm 0,10	1,60 \pm 0,10	0,070*
IMC	27,6 \pm 6,7	27,1 \pm 5,6	0,795*
Tiempo quirúrgico	74,5 \pm 51,8	94,5 \pm 53,1	0,211*
Sexo (masc./fem.)	9/13	7/15	0,754**

* *t* de Student; ** Xi-Cuadrado (Xi²).

Tabla 2 - Holter (Promedio ± DE).

		Bupivacaína S75-R25 (n = 21)	Ropivacaína (n = 21)	p
Frecuencia cardíaca	Preoperatorio	81,3 ± 10,7	84,9 ± 9,4	0,997
	Postoperatorio	72,4 ± 8,0	68,5 ± 10,9	
		p < 0,0001		Anova
QRS (n)	Preoperatorio	4660,5 ± 545,6	4726,3 ± 541,3	0,585
	Posoperatorio	4277,2 ± 502,8	4037,1 ± 668,3	
		p < 0,0001		Anova
Arritmias SV (n)	Preoperatorio	2,0	0,0	0,659
	Postoperatorio	1,0	1,0	0,163
		p = 0,139	p = 0,916	M-W
Pre-Intra Dif				M-W
Frecuencia cardíaca		8,9 ± 7,3	19,3 ± 9,1	0,005
FC máxima		14,3 ± 10,8	18,1 ± 7,7	0,045
QRS		383,3 ± 357,9	689,2 ± 590,2	0,045
Arritmias SV (n)		-3,7 ± 8,8	-0,1 ± 4,6	0,339

SV: Supraventriculares; M-W: Mann-Whitney; FC: Frecuencia cardíaca.

Tabla 3 - Hallazgos del Bloqueo de Plexo Braquial (Promedio ± DE) (Mediana [Min-Max]).

	Bupivacaína S75-R25 (n = 21)	Ropivacaína (n = 21)	p
Pérdida de la sensibilidad (min)	23,1 ± 11,7	26,8 ± 11,5	0,205*
Escala de Lovett	2,8 ± 1,1	2,1 ± 0,9	0,032*
	3,0 [1-5]	2,0 [1-4]	0,070*
Bloqueo insuficiente (n)	2	4	0,660**
Propofol, infusión total, variación (mg)	50-250	20-100	
Fentanilo, infusión total, variación (mcg)	50-100	50-100	
Tramadol (n)	4	7	0,486**

* t de Student; ** Xi-Cuadrado (Xi²).

Discusión

Este estudio mostró que tanto la bupivacaína S75-R25 con adrenalina como la ropivacaína, tuvieron una eficacia parecida en el bloqueo del plexo braquial, sin una alta incidencia de arritmias supraventriculares, y que redujeron la frecuencia cardíaca durante el monitoreo de 24 horas con Holter.

Aunque las ventajas del bloqueo de extremidad superiores estén bien definidas, la cardiotoxicidad tal vez sea la complicación más grave asociada con el uso de anestésicos locales de acción prolongada. Un estudio anterior de bloqueo del plexo braquial por vía interescalénica con pacientes monitorizados con Holter, arrojó un prolongamiento del intervalo PQ con el uso de la bupivacaína racémica, pero no con la ropivacaína²⁵. Tampoco hubo toxicidad cardiovascular, como alteraciones del complejo QRS, intervalo PQ y disociación AV, con el uso de una combinación de prilocaína y ropivacaína para el bloqueo²⁶.

La eficacia anestésica de levobupivacaína en un bloqueo del plexo braquial fue relatada como siendo similar a la de la bupivacaína para latencia, tasa de fracaso y bloqueo motor²⁷. Además, los dos anestésicos proporcionaron una analgesia posoperatoria prolongada, comparados con la ropivacaína para bloqueos del plexo braquial y del nervio femoral; aunque la ropivacaína haya proporcionado un bloqueo más rápido²⁸. Sin embargo, la literatura parece no

poseer ningún registro de estudios que calculen la toxicidad cardiovascular con el uso de la levobupivacaína para el bloqueo del plexo braquial.

Este relato demostró que, tanto la bupivacaína S75-R25 como la ropivacaína, tuvieron un tiempo promedio comparable para promover la anestesia. El bloqueo motor alcanzó el "trazo" de la escala de Lovett (evidencia de una ligera contracción) más rápido con la ropivacaína. Ese hallazgo está a tono con un relato anterior que sugiere que la ropivacaína es un anestésico de acción más rápida²⁸ y que proporciona un bloqueo sensorial y motor ligeramente mejor que la levobupivacaína, pero con una duración similar²⁹.

Cuatro pacientes del Grupo R y dos del Grupo B tuvieron un bloqueo parcial y fueron tratados con fentanilo IV (100 mcg) y una infusión objeto de propofol. En la comparación con las mediciones preoperatorias, la reducción de la frecuencia cardíaca durante la cirugía fue mayor en el Grupo R (19,3 ± 9,1) que en el Grupo B (8,9 ± 7,3). Es interesante notar también que tanto la presión sistólica (136,8 ± 17,4 vs 126,7 ± 16,2) como la diastólica (76,9 ± 11,8 vs 69,1 ± 8,7), fueron más elevadas en el Grupo R. Esos resultados sugieren que los dos anestésicos, ropivacaína y bupivacaína S75-R25, son buenas opciones para BPB, con la ventaja de que tienen una baja cardiotoxicidad. Esos fármacos pueden también ser adecuados para pacientes hipertensos, porque la anestesia

regional podría evitar el efecto hipertensivo del torniquete, aunque la ropivacaína pueda traer algún riesgo adicional porque no neutraliza ese fenómeno^{30,31}.

Finalmente, una limitación de esta investigación fue la falta de un seguimiento de la duración de la analgesia con el uso de una escala visual analógica. Sin embargo, un estudio anterior con masas iguales de ropivacaína y levobupivacaína, sugirió que la segunda podría alcanzar una analgesia sensorial más prolongada (hasta unas 15 horas), pero también con el bloqueo motor más prolongado³². No hubo consumo de analgésicos no esteroides durante la permanencia en la unidad de recuperación postanestésica, como también un registro de náusea o vómito en el período del postoperatorio, incluso con las demandas similarmente bajas de tramadol.

Concluyendo, este estudio sugiere que tanto la bupivacaína S75-R25 como la ropivacaína, no estuvieron asociadas con la toxicidad cardíaca durante el bloqueo del plexo braquial dentro de las 24 horas de observación, pero parece ser adecuado aconsejar el uso de la ropivacaína en los pacientes hipertensos y que eso sea cuidadosamente tenido en cuenta.

Referencias

- Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51:285-286.
- Casati A, Chelly JE, Cerchierini E, et al. - Clinical properties of levobupivacaine or racemic bupivacaine for sciatic nerve block. *J Clin Anesth*. 2002;14(2):111-114.
- Santorsola R, Casati A, Cerchierini E, Moizo E, Fanelli G - Levobupivacaine for peripheral blocks of the lower limb: a clinical comparison with bupivacaine and ropivacaine. *Minerva Anestesiol*. 2001;67(9 Suppl 1):33-6.
- Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, et al. - Levo-bupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2002;94(1):194-198.
- Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS - Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg*. 2002;94(1):188-193.
- Casati A, Moizo E, Marchetti C, Vinciguerra F - A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1387-1392.
- Peduto VA, Baroncini S, Montanini S, et al. - A prospective, randomized, double blind comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with epi-dural ropivacaine 0.75% for lower limb procedures. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(12):979-983.
- Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, et al. - Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth*. 2003;15(2):126-131.
- Casati A, Borghi B, Fanelli G, et al. - Interscalene brachial plexus anesthesia and analgesia for open shoulder surgery: a randomized, double-blinded comparison between levobupivacaine and ropivacaine. *Anesth Analg*. 2003;96(1):253-259.
- Casati A, Borghi B, Fanelli G, et al. - A double-blinded, randomized comparison of either 0.5% levobupivacaine or 0.5% ropivacaine for sciatic nerve block. *Anesth Analg*. 2002;94(4):987-990.
- Gristwood RW - Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf*. 2002;25(3):153-163.
- Casati A, Santorsola R, Cerchierini E, Moizo E - Ropivacaine. *Minerva Anestesiol*. 2001;67(9 Suppl 1):15-19.
- Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S - A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg*. 2000;90(6):1308-1314.
- Chang DH, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL, Mather LE - Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol*. 2001;132(3):649-658.
- Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A - Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology*. 2000;93(3):784-792.
- Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T - Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg*. 2001;93(3):743-748.
- Marganella C, Bruno V, Matrisciano F, Reale C, Nicoletti F, Melchiorri D - Comparative effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine on excitotoxic neuronal death in culture and N-methyl-D-aspartate-induced seizures in mice. *Eur J Pharmacol*. 2005;518(2-3):111-115.
- Santos AC, DeArmas PI - Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology*. 2001;95(5):1256-1264.
- Aberg G - Toxicological and local anesthetic effects of optically active isomers of two local anesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1972;31:273-286.
- Lee-Soon S, Wang GK, Concus A, et al. - Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. *Anesthesiology*. 1992;77:324-325.
- Delfino J, Vale NB - Bupivacaína levógira a 0,5% pura versus mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural para cirurgia de varizes. *Rev Bras Anesthesiol*. 2001;51:6:474-482.
- Tanaka PP, Souza RO, Salvalaggio MFO, Tanaka MAA - Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) em anestesia peridural em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de membros inferiores. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:3:331-337.
- Littman GS, Walker BR, Schneider, BE - Reassessment of verbal and visual analogue ratings in analgesic studies. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;38:16-23.
- Breivick EK, Björnsson GA, Skovlund E - A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*. 2000;16:22-28.
- Borgeat A, Ekatothramis G, Blumenthal S - Interscalene brachial plexus anesthesia with ropivacaine 5mg/mL and bupivacaine 5mg/mL: effects on electrocardiogram. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):557-563.
- Huschak G, Rüffert H, Wehner M, et al. - Pharmacokinetics and clinical toxicity of prilocaine and ropivacaine following combined drug administration in brachial plexus anesthesia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47(12):733-743.
- Pedro JR, Mathias LA, Gozzani JL, Pedro FS, Rittes JC - Supraclavicular brachial plexus block: a comparative clinical study between bupivacaine and levobupivacaine. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59(6):665-673.
- D'Ambrosio A, De Negri P, Damato A, Cavalluzzo A, Borghi B - S(-) bupivacaine (levobupivacaine) in peripheral blocks: preliminary results. *Minerva Anestesiol*. 2001;67(9 Suppl 1):37-43.
- Liisanantti O, Luukkonen J, Rosenberg PH - High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(5):601-606.
- Kam PC, Kavanagh R, Yoong FF - The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications. *Anaesthesia*. 2001;56(6):534-545.
- Gielen MJ, Stienstra R - Tourniquet hypertension and its prevention: a review. *Reg Anesth*. 1991;16(4):191-194.
- Cline E, Franz D, Polley RD, Maye J, Burkard J, Pellegrini J - Analgesia and effectiveness of levobupivacaine compared with ropivacaine in patients undergoing an axillary brachial plexus block. *AANA J*. 2004;72(5):339-345.