

# Bupivacaína com Excesso Enantiomérico (S75-R25) a 0,5%, Bupivacaína Racêmica a 0,5% e Lidocaína a 2% no Bloqueio do Nervo Facial pela Técnica de O'Brien: Estudo Comparativo\*

## 0.5% Enantiomeric Excess Bupivacaine (S75-R25), 0.5% Racemic Bupivacaine, and 2% Lidocaine for Facial Nerve Block by the O'Brien Technique: A Comparative Study

Luis Henrique Cangiani<sup>1</sup>, Luiz Marciano Cangiani, TSA<sup>2</sup>, Antônio Márcio de Safim Arantes Pereira, TSA<sup>2</sup>

### RESUMO

Cangiani LH, Cangiani LM, Pereira AMSA — Bupivacaína com Excesso Enantiomérico (S75-R25) a 0,5%, Bupivacaína Racêmica a 0,5% e Lidocaína a 2% no Bloqueio do Nervo Facial pela Técnica de O'Brien: Estudo Comparativo.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Mistura de enantiômeros da bupivacaína em diferentes formulações, S75-R25 ou S90-R10, foi proposta objetivando menor cardiotoxicidade e bloqueio motor satisfatório. O objetivo deste estudo foi comparar o tempo de instalação e o grau de bloqueio motor utilizando a bupivacaína com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5%, a bupivacaína racêmica a 0,5% e a lidocaína a 2% no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien.

**MÉTODO:** Participaram do estudo 45 pacientes, com idade acima de 60 anos, programados para tratamento cirúrgico de catarata sob bloqueio retrobulbar, precedido pela acinesia de O'Brien. Os pacientes foram divididos de forma aleatória em três grupos de 15, de acordo com a solução anestésica empregada para o bloqueio do nervo facial: Grupo L (Lidocaína), Grupo B (Bupivacaína) e Grupo M (S75-R25). Foram injetados 3 mL da solução. Foram verificados o tempo de instalação e o grau do bloqueio motor (Graus 1, 2 e 3) aos 15 segundos após a injeção e, sucessivamente, a cada 15 segundos até completar 180 segundos.

**RESULTADOS:** As manifestações iniciais do bloqueio foram mais rápidas (15s) no Grupo L do que nos Grupos B e M. Não houve diferença entre os Grupos B e M. Todos os pacientes do Grupo L apresentaram bloqueio motor Grau 3 em até 60 segundos, tempo menor do que aqueles observados nos Grupos B e M (120 e 135, respectivamente). Os grupos B e M tiveram comportamento semelhante ao longo do estudo, não havendo diferença estatística entre eles. Aos 180 segundos o bloqueio motor Grau 3 foi semelhante nos três grupos.

**CONCLUSÕES:** A instalação do bloqueio motor e o grau máximo de bloqueio foram obtidos com mais rapidez com a lidocaína a 2%.

\*Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Anestesiologia realizado no CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas, Campinas, SP

1. Anestesiologista do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas  
2. Co-responsável pelo CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas

Apresentado (Submitted) em 20 de setembro de 2005  
Aceito (Accepted) para publicação em 27 de dezembro de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):  
Dr. Luiz Marciano Cangiani  
Av. Princesa D'Oeste, 1090/111 — Vila Paraíso  
13100-040 Campinas, SP  
E-mail: cangiani@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

O mesmo grau foi atingido pela bupivacaína racêmica e pela S75-R25, porém em tempo maior. Esses dois anestésicos apresentaram o mesmo comportamento com relação à latência e ao grau máximo do bloqueio motor, e ao término de 180 segundos não havia mais diferença na intensidade deste entre as três soluções estudadas.

**Unitermos:** ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína, bupivacaína em excesso enantiomérico (S75-R25), lidocaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: bloqueio do nervo facial, técnica de O'Brien.

### SUMMARY

Cangiani LH, Cangiani LM, Pereira AMSA — 0.5% Enantiomeric Excess Bupivacaine (S75-R25), 0.5% Racemic Bupivacaine, and 2% Lidocaine for Facial Nerve Block by the O'Brien Technique: A Comparative Study.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Enantiomeric mixtures of bupivacaine in different formulations, S75-R25 or S90-R10, were proposed aiming at reducing the cardiotoxicity and with a satisfactory motor blockade. The aim of this study was to compare the length of time until the appearance of the motor blockade and its degree using 50% enantiomeric excess 0.5% bupivacaine (S75-R25), 0.5% racemic bupivacaine, and 2% lidocaine for facial nerve block by the O'Brien technique.

**METHODS:** Forty-five patients, over 60 years old, scheduled for the surgical treatment of cataracts under retrobulbar block preceded by O'Brien paralysis participated in this study. Patients were randomly divided in three groups of 15 patients, according to the anesthetic used for the facial nerve block: Group L (Lidocaine), Group B (Bupivacaine), and Group M (S75-R25). Three milliliters of the solution were administered. The length of time for motor blockade to become apparent and the degree of the motor block (Grades 1, 2, and 3) were evaluated 15 seconds after the injection and every 15 seconds until it reached 180 seconds.

**RESULTS:** The initial manifestations of the blockade were faster (15 s) in Group L. There were no differences between Groups B and M. Every patient in Group L showed Grade 3 motor block in up to 60 seconds, which was faster than Groups B and M (120 and 135 seconds, respectively). Groups B and M had similar behavior during the study, without any statistically significant difference. At 180 seconds, the incidence of Grade 3 motor block was similar in all three groups.

**CONCLUSIONS:** The beginning of the motor blockade and its maximal degree were achieved faster with 2% lidocaine. The same degree was achieved by racemic bupivacaine and S75-R25, but it took longer. These two anesthetics showed the same behavior regarding the latency and the maximal degree of motor block, but at the end of 180 seconds there were no differences in the intensity of the blockade among the three groups.

**Key Words:** ANESTHETICS, Local: bupivacaine, enantiomeric excess mixture (S75-R25), lidocaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: facial nerve block, O'Brien technique.

## INTRODUÇÃO

**A** bupivacaína (1-butil-2;6'-pipecolidililidase) é muito empregada na anestesia infiltrativa, assim como em bloqueios regionais. No entanto, a cardiotoxicidade e o seu potencial disritmogênico fazem com que ela apresente estreita margem de segurança <sup>1,2</sup>.

A bupivacaína apresenta na sua estrutura química um carbono assimétrico, ou quiral, proporcionando a existência de dois isômeros ópticos, ou enantiômeros: a levobupivacaína (S(-) bupivacaína) e a dextrobupivacaína (R(+) bupivacaína), com comportamentos farmacológicos independentes em decorrência da estereosseletividade <sup>3</sup>.

Estudos demonstraram que o componente dextrógiro da bupivacaína é o responsável pela cardiotoxicidade da bupivacaína racêmica (S50-R50) e pela sua refratariedade à reanimação cardiorrespiratória <sup>2,4-8</sup>.

Em modelo experimental em nervo isquiático de ratos, a comparação entre os dois enantiômeros não mostrou diferenças quanto à atividade anestésica <sup>3</sup>. No entanto, outro estudo comparativo entre a levobupivacaína e a bupivacaína, usando o mesmo modelo experimental, mostrou que a latência do bloqueio motor foi menor com levobupivacaína, mas a intensidade e a sua duração foram semelhantes para as duas formulações <sup>9</sup>.

Apesar das evidências experimentais, na prática clínica a levobupivacaína a 0,5% não mostrou a mesma eficácia do que a bupivacaína a 0,5%, no que diz respeito ao bloqueio motor, sobretudo na anestesia peridural <sup>10</sup>. Mais tarde, surgiu a idéia de se manipular a relação enantiomérica, que foi observada também no modelo experimental do nervo isquiático do rato mostrando bloqueio motor semelhante entre a forma racêmica (S50-R50) e a mistura com excesso enantiomérico levógiro em 50% (S75-R25) <sup>11,12</sup>. Um estudo comparativo entre a levobupivacaína a 0,5% e a bupivacaína S75-R25 no bloqueio peridural mostrou que a segunda apresentou melhor desempenho com relação ao bloqueio motor <sup>13</sup>.

O bloqueio do nervo facial pela técnica O'Brien é muito utilizado em intervenções cirúrgicas oftalmológicas, especialmente as intra-oculares. Nessa técnica, o nervo facial é bloqueado abaixo do côndilo da mandíbula. O bloqueio visa obter acinesia do músculo orbicular ocular e bloqueio da movimentação do supercílio. É de fácil realização e a eficácia é alta quando se utilizam 2 a 3 mL da solução anestésica, especialmente a lidocaína a 2% <sup>14,15</sup>.

O objetivo deste estudo foi verificar o grau do bloqueio motor e o seu tempo de instalação, comparando a bupivacaína com excesso enantiomérico (S75-R25) a 0,5%, a bupivacaína racêmica a 0,5% e a lidocaína a 2% no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien.

## MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética e consentimento formal, participaram do estudo 45 pacientes de ambos os

sexos, acima de 60 anos, estado físico ASA I e II, programados para cirurgia de catarata sob bloqueio retrobulbar, precedido do bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien. Foram excluídos do estudo pacientes obesos, diabéticos, com doenças neurológicas e com distúrbio da consciência. Os pacientes foram divididos de forma aleatória em três grupos de 15, de acordo com a solução anestésica empregada para o bloqueio do nervo facial: Grupo L (Lidocaína), Grupo B (Bupivacaína racêmica) e Grupo M (Mistura com excesso enantiomérico de 50%, S75-R25). A amostra foi calculada após estudo-piloto, no qual a constância dos resultados foi verificada nos pacientes acima de 60 anos e não-obesos, nos quais o ponto de injeção era facilmente identificado.

Nenhum paciente recebeu medicação pré-anestésica. Na sala cirúrgica foi feita monitorização com cardioscópio na derivação D<sub>II</sub>, oxímetro de pulso para medida da SpO<sub>2</sub> e esfigmomanômetro para medida da pressão arterial pelo método auscultatório. A seguir, foi feita venóclise na veia da prega antecubital com cateter 22G, mantida com solução de Ringer com lactato (500 mL).

Todos os pacientes receberam sedação por via venosa, feita de forma titulada a partir de uma mistura contendo 5 mg de midazolam (1 mL) e 50 µg fentanil (1 mL) diluídos para 5 mL <sup>16</sup>. A mistura foi injetada até a quantidade suficiente para se obter um paciente calmo e cooperativo e que pudesse responder ao comando para abrir e fechar (apertar) os olhos. Foi colocado cateter nasal para administração de oxigênio 2 L.min<sup>-1</sup>. Em seguida realizou-se o bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien, com agulha 13 × 4,5, utilizando 3 mL da solução anestésica de acordo com cada grupo do estudo: Grupo L — lidocaína a 2%; Grupo B — bupivacaína a 0,5%; e Grupo M — bupivacaína com 50% de excesso enantiomérico S75-R25. Após a injeção, foi feita compressão digital do local da punção e em seguida foi solicitado ao paciente para que abrisse e fechasse os olhos com força (apertar os olhos) a cada 15 segundos, durante o período de 180 segundos. Foi observado o grau do bloqueio motor do lado bloqueado de acordo com o seguinte critério: Grau 0 — ausência de bloqueio motor; Grau 1 — incapacidade parcial de fechamento das pálpebras; Grau 2 — incapacidade total de fechar as pálpebras (acinesia do músculo orbicular ocular); Grau 3 — incapacidade de movimentação do supercílio.

A comparação com o olho adelfo permitiu a verificação do grau do bloqueio do lado correspondente à realização do bloqueio do nervo facial.

Em seguida, todos os pacientes foram submetidos ao bloqueio retrobulbar com uma mistura em partes iguais de lidocaína a 2%, bupivacaína a 0,75%, com adrenalina a 1:200.000 e 40 UI.mL<sup>-1</sup> de hialuronidase. O volume da solução injetada seria determinado de acordo com a complacência da órbita. Após a fixação do bloqueio retrobulbar,

todos os pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico. A alta de cada paciente respeitou o protocolo para pacientes em regime ambulatorial.

Os grupos foram comparados quanto ao tempo necessário para as manifestações iniciais do bloqueio, o grau do bloqueio e o tempo para atingir o bloqueio motor Grau 3.

Verificou-se também se houve alguma lesão neurológica do nervo facial no primeiro dia (24 horas) e nos 7°, 30° e 60° dias do pós-operatório.

As variáveis foram comparadas pelo teste *t* de Student (idade, peso, altura), Qui-quadrado (sexo e estado físico) e Kruskal-Wallis com pós-teste de Conover (tempo para início do bloqueio — Grau 1 — e grau do bloqueio motor). Comparações intra-grupos foram realizadas pelo teste de Friedman para verificação do momento em que o bloqueio máximo foi atingido. Foi estabelecido valor de  $p < 0,05$  como significativo.

## RESULTADOS

Os grupos foram homogêneos quanto ao sexo, à idade, à altura, ao peso e ao estado físico (Tabela I).

No Grupo L (lidocaína) 11 pacientes apresentaram bloqueio motor grau 1, e quatro, bloqueio motor grau 2, já aos 15 segundos. No Grupo B (bupivacaína), nos mesmos 15 segundos, oito pacientes apresentaram bloqueio motor graus 1 e 7, grau 0. No Grupo M (bupivacaína S75-R25), nove pacientes apresentaram bloqueio motor grau 1, e seis, grau 0, também aos 15 segundos. Houve diferença significativa entre o Grupo L com relação aos Grupos B e M. A velocidade de instalação do bloqueio foi maior no Gru-

po L. Não houve diferença significativa na velocidade de instalação do bloqueio motor entre os Grupos B e M (Figuras 1, 2 e 3).

A análise intragrupos revelou que o grupo da lidocaína teve seu grau máximo de bloqueio atingido aos 60 segundos a partir de então, o teste de Friedman para medidas repetidas não revelou diferenças significativas quanto a este parâmetro (estatística de Friedman = 8,00  $p = 0,435$ ) (Figura 1).

O grupo da bupivacaína racêmica teve bloqueio máximo aos 135 segundos, com estatística de Friedman desse ponto em diante revelando diferenças também não significativas (estatística de Friedman = 3,00  $p = 0,3916$ ) (Figura 2).

Para o grupo da bupivacaína S75-R25, o bloqueio máximo aconteceu em 120 segundos, com diferenças sem significado estatístico daí em diante (estatística de Friedman = 8,00  $p = 0,0916$ ) (Figura 3).

Comparando-se a intensidade do bloqueio motor entre os três grupos momento a momento pelo teste de Kruskal-Wallis, verificou-se que houve diferenças significativas entre eles até os 105 segundos. Para se identificar entre quais grupos se estabeleceram essas diferenças, aplicou-se o pós-teste de Conover, que mostrou que o bloqueio motor da lidocaína foi mais intenso que o produzido pelos outros dois anestésicos até 90 segundos, e ainda mais intenso que o da bupivacaína aos 105 segundos. O mesmo teste demonstrou não ter havido diferenças significativas entre a bupivacaína racêmica e a bupivacaína S75-R25, em qualquer momento do estudo.

Aos 180 segundos os resultados foram semelhantes nos três grupos.

Tabela I — Dados Demográficos

	Grupos			Estatística		
	Lidocaína	Bupivacaína	S75-R25	F	p	
Idade (anos)*	75,53 ± 6,62	73,40 ± 6,50	74,87 ± 7,69	0,3691#	0,6936	ns
Peso (kg)*	69,13 ± 10,08	64,80 ± 7,74	65,80 ± 7,61	1,0556#	0,3570	ns
Altura (cm)*	162,4 ± 8,68	165,1 ± 8,17	163,9 ± 9,62	0,3434#	0,7113	ns
Sexo				0,178##	0,9149	ns
masculino	8	7	7			
feminino	7	8	8			
Estado físico				0,338##	0,8444	ns
ASA I	2	3	2			
ASA II	13	12	13			

\* Valores expressos em Média ± DP

# Teste *t* de Student não pareado

## Teste de Qui-quadrado

ns = não significativa

BUPIVACAÍNA COM EXCESSO ENANTIOMÉRICO (S75-R25) A 0,5%, BUPIVACAÍNA RACÊMICA A 0,5% E LIDOCAÍNA A 2%  
NO BLOQUEIO DO NERVO FACIAL PELA TÉCNICA DE O'BRIEN: ESTUDO COMPARATIVO

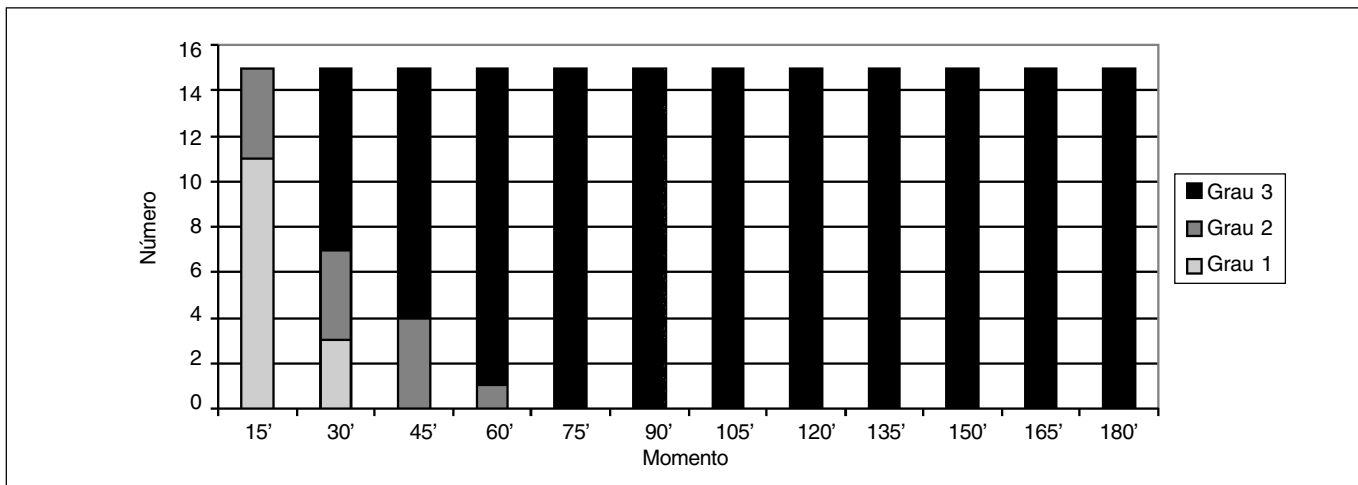


Figura 1 — Grupo L (Lidocaína) — Número de Pacientes por Grau de Bloqueio nos Momentos do Estudo

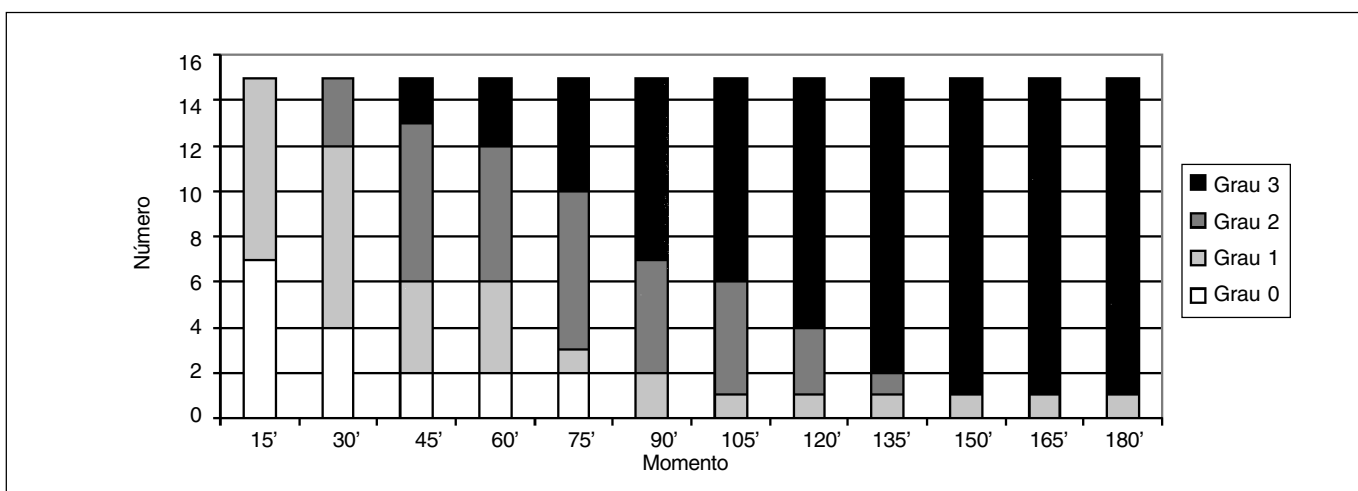


Figura 2 — Grupo B (Bupivacaína Racêmica) — Número de Pacientes por Grau de Bloqueio nos Momentos do Estudo

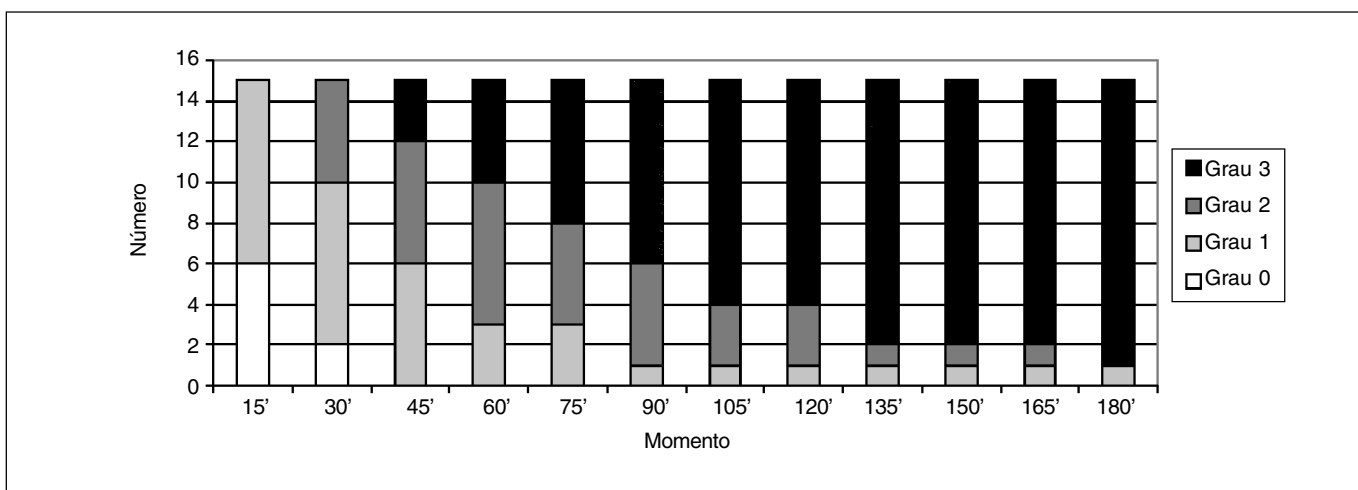


Figura 3 — Grupo M (Bupivacaína em Excesso Enantiomérico de 50% — S75-R25) — Número de Pacientes por Grau de Bloqueio nos Momentos do Estudo

## DISCUSSÃO

Desde os primeiros relatos da cardiotoxicidade da bupivacaína, especialmente na concentração a 0,75%, ficou a preocupação do seu emprego clínico<sup>2-4</sup>. Estudos experimentais demonstraram que o componente dextrógiro é o responsável pela cardiotoxicidade da mesma e, assim sendo, o emprego do componente levógiro passou a ser investigado em modelos experimentais e posteriormente em humanos<sup>2,4-8</sup>.

O modelo experimental em que se utiliza o nervo isquiático do rato é considerado o ponto de partida para o estudo dos anestésicos locais em animal intacto, que com as investigações *in vitro* compõem a fase pré-clínica, antes da investigação em humanos<sup>9</sup>. Esse modelo fornece condições para avaliação do tempo de instalação e duração do bloqueio motor<sup>17</sup>, para quantificação do bloqueio sensitivo<sup>18</sup> e para detecção da neurotoxicidade de anestésicos locais<sup>17</sup>. Estudo experimental com a levobupivacaína demonstrou sua eficácia tanto no bloqueio motor, quanto na analgesia<sup>9</sup>. Mostrou, inclusive, que houve redução do tempo de aparecimento do bloqueio motor com a levobupivacaína com relação à forma racêmica<sup>9</sup>. A explicação desse fato está embasada na enantiosseletividade. Estudo em animais com enantiômeros de anestésicos locais mostrou diferença quanto à duração do bloqueio, atribuída à estereosseletividade da forma levógira para os vasos, causando vasoconstrição e prolongando o efeito anestésico<sup>3</sup>. Esse fato foi também confirmado na anestesia infiltrativa no homem<sup>19</sup>. A vasoconstrição também foi observada com a ropivacaína, na mesma intensidade daquela causada pela epinefrina<sup>20,24</sup>. Na anestesia peridural, no entanto, o bloqueio motor da bupivacaína mostrou-se superior àquele observado pelo enantiômero levógiro e, assim sendo, surgiu a idéia de se manipular a relação enantiomérica da levobupivacaína e da dextrobupivacaína (S75-R25 e S90-R10) com o propósito de produzir bloqueio motor com baixa cardiotoxicidade<sup>11-13</sup>. A mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína (S75-R25) mostrou, no modelo experimental do nervo isquiático do rato, bom bloqueio motor e ausência de neurotoxicidade<sup>11-13</sup>. Na anestesia peridural ela promoveu maior bloqueio motor do que aquele causado pela levobupivacaína<sup>14</sup>.

Considerando que a mistura com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) já foi verificada em modelo experimental e na anestesia peridural, não causando neurotoxicidade, resolveu-se estudá-la no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien.

O bloqueio do nervo facial, sobretudo do ramo temporofacial é muito utilizado em intervenções cirúrgicas oculares com o objetivo de prover acinesia do músculo orbicular ocular e do supercílio, evitando que o paciente aperte o olho durante o ato cirúrgico, especialmente quando está sob sedação consciente<sup>16</sup>.

O bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien é de simples realização e apresenta alto índice de sucesso. A solução de anestésico local é depositada logo abaixo do côndilo da mandíbula, que é facilmente palpável quando o paciente abre e fecha a boca<sup>21</sup>. O ponto de injeção é próximo ao nervo facial, porém a uma distância suficiente para evitar sua punção. A compressão da pele logo após a injeção facilita a dispersão do anestésico local e a difusão em direção ao nervo.

Para o estudo foram comparadas a lidocaína, a bupivacaína racêmica e a mistura com excesso enantiomérico levógiro de 50% (S75-R25), estabelecendo-se como padrão a lidocaína a 2% devido a sua alta eficácia. A escolha de intervalos de 15 segundos para a aferição do grau do bloqueio motor baseou-se na observação de que a lidocaína apresenta, na maioria das vezes, início da instalação do bloqueio em 15 segundos. Da amostra foram excluídos pacientes com idade inferior a 60 anos e os obesos, para que a variabilidade biológica não influísse nos resultados.

Neste estudo, os grupos foram homogêneos quanto a idade, altura, peso, sexo e estado físico (Tabela I). Quanto ao bloqueio motor, quatro aspectos devem ser considerados. Em primeiro lugar, a lidocaína mostrou-se muito eficaz. Aos 15 segundos, 11 pacientes apresentaram bloqueio motor grau 1 e 4 já apresentaram grau 2. Aos 60 segundos já foi possível considerar estatisticamente que o motor grau 3 se instalou. Apenas um caso levou 75 segundos. Esse resultado, quando comparado aos obtidos pela bupivacaína racêmica e pela S75-R25, mostra superioridade da lidocaína a 2%. O segundo aspecto a se considerar, é que a bupivacaína e a S75-R25 levaram mais tempo para que todos os casos atingissem o grau 1 do bloqueio motor mas que ambas tiveram comportamento semelhante quanto a este parâmetro. No entanto, aos 15 segundos, em 40% dos casos não se observou instalação inicial do bloqueio (grau 1), só ocorrendo após 30 segundos e completando-se aos 75 segundos, quando a comparação não mostrou diferença estatística significativa. Outro ponto a se observar é que o bloqueio motor grau 3 foi atingido de forma gradativa nos grupos B e M, e aos 120 segundos não existia mais diferença estatística significativa entre a bupivacaína e a S75-R25. Os resultados mostraram comportamento semelhante entre as duas drogas. Por último os resultados aos 180 segundos demonstraram não haver mais diferença estatística significativa quanto ao grau do bloqueio motor obtido com os três fármacos estudados.

Os resultados mostraram que é possível obter grau máximo do bloqueio motor tanto com a bupivacaína racêmica quanto com a bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5%, comparáveis com os obtidos com a lidocaína a 2%. No entanto, o tempo de instalação é maior.

Esses resultados quando comparados com o modelo experimental revelaram que o tempo para instalação do bloqueio motor é menor. Isso pode dever-se ao fato que no modelo experimental utiliza-se 0,2 mL da solução anestésica na re-

gião peri-articular do membro posterior, no espaço poplíteo do rato, pela técnica de Truant<sup>22</sup>, e no bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien, 3 mL da solução anestésica foram injetados. Além do mais, a compressão digital feita por cinco segundos, logo após a injeção, facilita a difusão do anestésico e, em consequência, diminui o tempo de instalação do bloqueio.

Com relação ao bloqueio peridural<sup>13</sup>, o tempo de instalação do bloqueio motor no presente estudo também foi muito menor para os três fármacos. O fato é esperado, haja vista que no bloqueio peridural devem ser atingidos vários nervos, com distâncias e calibres diferentes. Assim, no bloqueio peridural a variabilidade de resultados esperados é maior, ou seja, as técnicas não são comparáveis, assim como elas também não são comparáveis com o modelo experimental. Não foi possível estudar o tempo de duração do bloqueio porque, após a intervenção cirúrgica, os pacientes ficaram com o olho operado ocluído, e esta oclusão só foi retirada 24 horas após, por ocasião do primeiro exame pós-operatório. No entanto, em nenhum paciente foi observada lesão neurológica do nervo facial no primeiro dia do pós-operatório e nos retornos subseqüentes aos 7, 30 e 60 dias.

Pelo exposto, e nas condições deste estudo, pode-se concluir que a instalação, grau 1, e o grau 3 do bloqueio motor ocorreram com mais rapidez com a lidocaína a 2%. O mesmo grau foi atingido pela bupivacaína e pela bupivacaína com excesso enantiomérico de 50%, porém em tempo maior. Não houve diferença quanto ao tempo de instalação e o grau de bloqueio motor entre a bupivacaína racêmica e aquela com excesso enantiomérico. Ao final de 180 segundos, não houve diferença quanto ao grau de bloqueio motor entre os três fármacos estudados. Assim, tanto a bupivacaína quanto a bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) constituem boas opções para se obter acinesia das pálpebras e supercílio por meio do bloqueio do nervo facial pela técnica de O'Brien.

---

### ***0.5% Enantiomeric Excess Bupivacaine (S75-R25), 0.5% Racemic Bupivacaine, and 2% Lidocaine for Facial Nerve Block by the O'Brien Technique: A Comparative Study***

Luis Henrique Cangiani, M.D.; Luiz Marciano Cangiani, TSA, M.D.; Antônio Márcio de Safim Arantes Pereira, TSA, M.D.

#### **INTRODUCTION**

Bupivacaine (1-butyl-2;6'-pipercolidilixylidase) is widely used in infiltrative anesthesia, as well as in regional blocks. Ho-

wever, it has a narrow safety margin due to its cardiotoxicity and its pro-arrhythmic potential<sup>1,2</sup>.

Bupivacaine has an asymmetric, or chiral, carbon in its structure responsible for the existence of two optical isomers, or enantiomers: levobupivacaine (S(-) bupivacaine) and dextrobupivacaine (R(+) bupivacaine), with independent pharmacological behaviors due to the stereoselectivity<sup>3</sup>.

Studies have demonstrated that the dextrorotatory component of bupivacaine is responsible for the cardiotoxicity of racemic bupivacaine (S50-R50) and its refractoriness to cardiopulmonary resuscitation<sup>2,4-8</sup>.

In an experimental model of rat sciatic nerve, there were no differences between both enantiomers regarding the anesthetic activity<sup>3</sup>. However, another comparative study between levobupivacaine and bupivacaine, using the same experimental model, showed that the latency of the motor blockade was decreased with levobupivacaine, but the intensity and the duration were similar for both formulations<sup>9</sup>.

Despite the experimental evidence, in clinical practice 0.5% levobupivacaine did not show the same efficacy as 0.5% bupivacaine regarding the motor blockade, especially with epidural anesthesia<sup>10</sup>. This led to the idea of manipulating the enantiomeric ratio, which in the experimental rat sciatic nerve model demonstrated that the motor blockade produced by the 50% enantiomeric excess mixture (S75-R25) was similar to that of the racemic form (S50-R50)<sup>11,12</sup>. A comparative study between 0.5% levobupivacaine and S75-R25 bupivacaine in epidural block demonstrated that the latter had better performance regarding the motor blockade<sup>13</sup>.

Facial nerve block by the O'Brien technique is widely used in ophthalmologic surgeries, especially intraocular surgeries. In this technique, the facial nerve is blocked below the condyle of the mandible. The blockade aims at paralyzing the orbicularis oculi muscle and blocking the movements of the eyebrow. It is easy to perform and has a high efficacy rate when 2 to 3 mL of the anesthetic solution is used, especially 2% lidocaine<sup>14,15</sup>.

The aim of this study was to verify the degree of the motor blockade and its latency, comparing 0.5% enantiomeric excess bupivacaine (S75-R25), 0.5% racemic bupivacaine, and 2% lidocaine in facial nerve block by the O'Brien technique.

#### **METHODS**

After approval by the Ethics Committee and signing of the informed consent, 45 patients, of both genders, older than 60 years, ASA physical status I and II, scheduled for surgery for cataracts under retrobulbar block preceded by facial nerve block by the O'Brien technique, participated in this study. Obese patients, diabetics, patients with neurological diseases, and those with altered level of conscience were excluded from the study. Patients were randomly divided in 3 groups of 15 patients according to the analgesic solution used for the facial nerve block: Group L (lidocaine), Group B

(racemic bupivacaine), and Group M (50% enantiomeric excess, S75-R25). The study population was calculated after a pilot study, where the constancy of the results was verified in non-obese patients older than 60 years in whom the injection site was easily identified.

Patients did not receive premedication. In the operating room, monitoring included cardioscope on the D<sub>II</sub> derivation, pulse oxymeter for determination of the SpO<sub>2</sub>, and sphygmomanometer for determination of blood pressure by auscultation. Afterwards, venipuncture in the antecubital fold with a 22G catheter was performed followed by infusion of Ringer's lactate solution (500 mL).

Patients received intravenous sedation, which was titulated from a mixture containing 5 mg of midazolam (1 mL) and 50 µg of fentanyl (1 mL) diluted to 5 mL<sup>16</sup>. The mixture was injected in an amount deemed necessary, so the patient would be calm and cooperative, capable of responding commands to open and close the eyes. Oxygen, 2 L.min<sup>-1</sup>, was administered through a nasal catheter. Facial nerve block was performed using the O'Brien technique with a 13 x 4.5 needle, using 3 mL of the analgesic solution according to each study group: Group L — 2% lidocaine; Group B — 0.5% bupivacaine; and Group M — enantiomeric excess mixture S75-R25. After the injection, digital compression of the site was performed and, afterwards, the patient was asked to open and close his eyes tightly every 15 seconds for 180 seconds. The degree of the motor blockade was evaluated according to the following criteria: Grade 0 — Absence of motor blockade; Grade 1 — partial incapacity to close the eyes; Grade 2 — total incapacity to close the eyes (paralysis of the orbicularis oculi); Grade 3 — unable to move the eyebrow.

The comparison with the opposite eye allowed to determine the degree of the blockade.

Afterwards, patients underwent retrobulbar block with a mixture containing equal parts of 2% lidocaine, 0.75% bupivacaine, adrenaline 1:200,000, and 40 UI.mL<sup>-1</sup> of hyaluronidase. The volume injected was determined according to the complacency of the eye socket. After retrobulbar block, the surgical procedure was performed. Patients were discharged according to the protocol for outpatient basis surgery. Groups were compared regarding the length of time necessary for the initial manifestations of the blockade, the degree of the blockade, and the length of time necessary to achieve a Grade 3 blockade.

In the first day (24 hours), and on postoperative days 7, 30, and 60, patients were evaluated for the presence of neurological damage of the facial nerve.

Variables were compared by the test *t* Student (age, weight, height), Chi-square test (gender and physical status), and Kruskal-Wallis test with Conover post-test (length of time until the beginning of the blockade — Grade 1 — and degree of the motor blockade). Intra-group comparisons were done using the Friedman test to determine the moment maximal blockade was achieved. A value of *p* < 0.05 was considered significant.

## RESULTS

Both groups were homogenous regarding gender, age, height, weight, and physical status (Table I).

At 15 seconds, in Group L (lidocaine), 11 patients presented grade 1 motor blockade and four, grade 2. In Group B (bupivacaine), eight patients presented grade 1 motor blockade and 7, grade 0. In Group M (S75-R25 bupivacaine), nine patients presented grade 1 motor blockade and six, grade 0. There was a statistically significant difference between Group L and Groups B and M. The length of time until the

Table 1 — Demographic Data

	Groups			Statistics		
	Lidocaine	Bupivacaine	S75-R25	F	p	
Age (years)*	75.53 ± 6.62	73.40 ± 6.50	74.87 ± 7.69	0.3691#	0.6936	ns
Weight (kg)*	69.13 ± 10.08	64.80 ± 7.74	65.80 ± 7.61	1.0556#	0.3570	ns
Height (cm)*	162.4 ± 8.68	165.1 ± 8.17	163.9 ± 9.62	0.3434#	0.7113	ns
Gender				0.178##	0.9149	ns
male	8	7	7			
female	7	8	8			
Physical status				0.338##	0.8444	ns
ASA I	2	3	2			
ASA II	13	12	13			

\* Values expressed as Mean ± SD

# Non-paired test *t* Student

## Chi-square test

ns = non significant

0.5% ENANTIOMERIC EXCESS BUPIVACAINE (S75-R25), 0.5% RACEMIC BUPIVACAINE,  
AND 2% LIDOCAINE FOR FACIAL NERVE BLOCK BY THE O'BRIEN TECHNIQUE: A COMPARATIVE STUDY

motor blockade was apparent was smaller in Group L; there were no statistically significant differences between Groups B and M (Figures 1, 2, and 3).

The intragroup analysis showed that the maximal blockade in the lidocaine group was achieved at 60 seconds and, from that moment on, the Friedman test for non-repetitive measures did not show significant differences regarding this parameter (Friedman's statistics = 8.00,  $p = 0.435$ ) (Figure 1). The maximal blockade in the racemic bupivacaine group was achieved at 135 seconds and Friedman's statistics from this moment on did not show significant differences (Friedman's statistics = 3.00,  $p = 0.3916$ ) (Figure 2).

For S75-R25 bupivacaine, the maximal blockade was achieved at 120 seconds, with no statistically significant differences

from that moment on (Friedman's statistics = 8.00,  $p = 0.0916$ ) (Figure 3).

Comparing the intensity of the motor blockade in the three groups at each moment by the Kruskal-Wallis test, there were significant differences among them until 105 seconds. The Conover post-test was used to identify which groups presented the differences. It showed that the motor blockade induced by lidocaine was more intense than the one produced by the other anesthetics until 90 seconds, and even more intense than the one produced by bupivacaine at 105 seconds. The same test showed that there were no significant differences between racemic bupivacaine and S75-R25 bupivacaine at any moment.

At 180 seconds, the results were similar in all three groups.

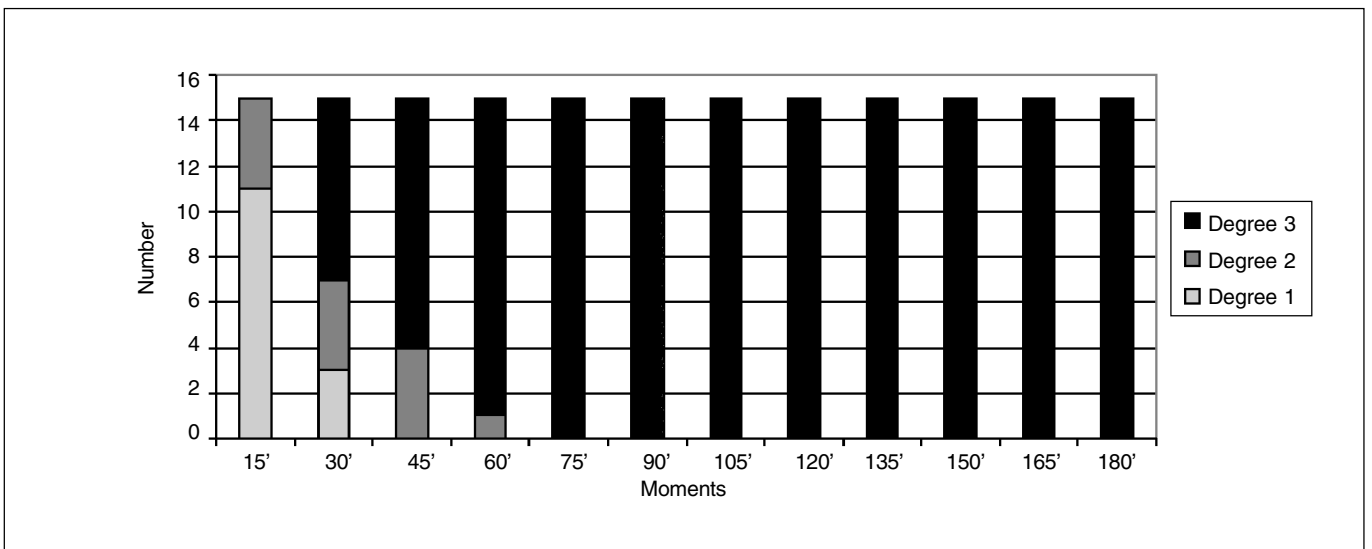


Figure 1 — Group L (Lidocaine) — Number of Patients per Degree of Blockade at Each Moment

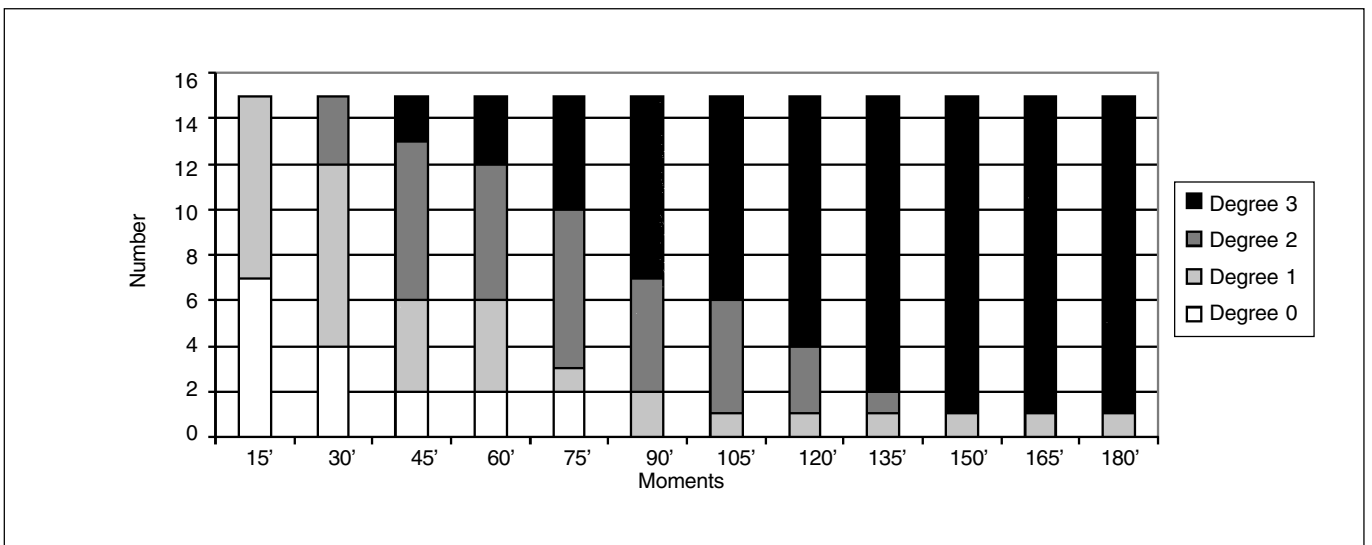


Figure 2 — Group B (Racemic Bupivacaine) — Number of Patients per Degree of Blockade at Each Moment



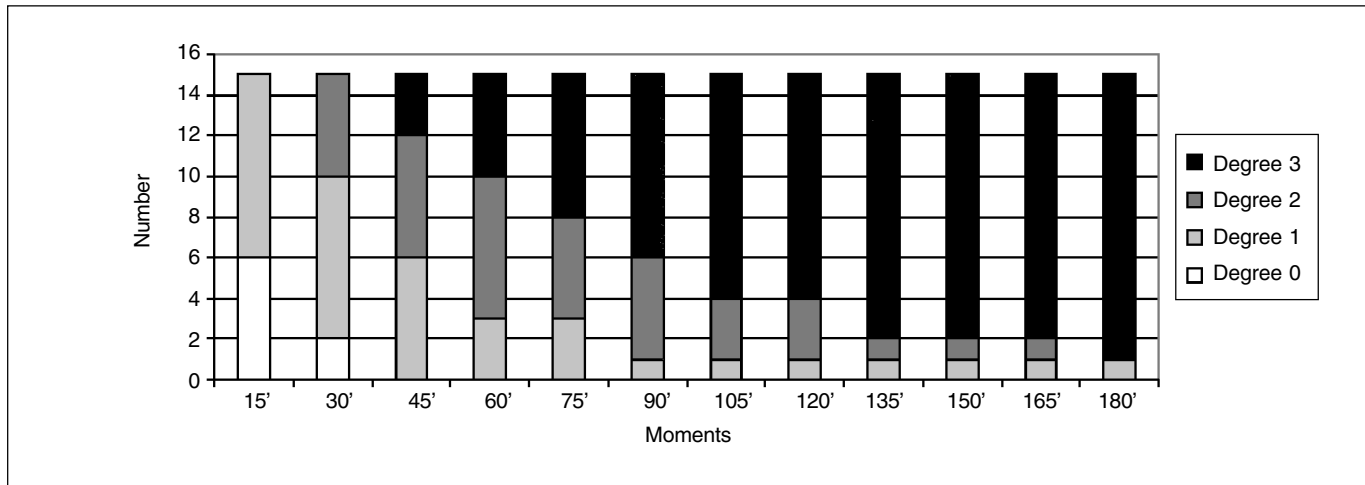


Figure 3 — Group M (50% Enantiomeric Excess Bupivacaine — S75-R25) — Number of Patients per Degree of Blockade at Each Moment

## DISCUSSION

Since the first reports on the cardiotoxicity of bupivacaine, especially at the 0.75% concentration, physicians have been concerned about using it <sup>2-4</sup>. Experimental studies showed that the dextrorotatory component was responsible for the cardiotoxicity; therefore, the use of the levorotatory component was investigated in experimental models and, posteriorly, in humans <sup>2,4-8</sup>.

The experimental model using the rat sciatic nerve is considered the starting point for the study of local anesthetics in an intact animal, which, along with the *in vitro* investigations, composes the pre-clinical phase, before the investigation in humans <sup>9</sup>. This model provides the conditions to evaluate the length of time until the beginning of the motor blockade and its duration <sup>17</sup>, to quantify the sensitive blockade <sup>18</sup>, and to detect the neurotoxicity of local anesthetics <sup>17</sup>. An experimental study with levobupivacaine demonstrated its efficacy in both motor blockade and analgesia <sup>9</sup>. It also demonstrated that there was a reduction in the length of time until the motor blockade was apparent when compared to the racemic form <sup>9</sup>. This can be explained by the enantioselectivity. Animal studies with enantiomers of local anesthetics showed the difference regarding the duration of the blockade attributed to the stereoselectivity of the levorotatory form for the vessels, causing vasoconstriction and, therefore, prolonging its anesthetic action <sup>3</sup>. This was confirmed in infiltrative anesthesia in man <sup>19</sup>. Vasoconstriction was also observed with ropivacaine in the same intensity caused by epinephrine <sup>20,24</sup>. In epidural anesthesia, however, the motor blockade of bupivacaine was superior the levorotatory enantiomer, which led to the idea of manipulating the enantiomeric relation between levobupivacaine and dextrobupivacaine (S75-R25 and S90-R10) to produce a motor blockade with low cardiotoxicity <sup>11-13</sup>. The 50% enantiomeric excess mixture (S75-R25) showed, in the rat sciatic nerve experimental model, good

motor blockade and no neurotoxicity <sup>11-13</sup>. In epidural anesthesia it promoted greater motor blockade than levobupivacaine <sup>14</sup>.

Considering that the 50% enantiomeric excess mixture (S75-R25) had already been tested in the experimental model and epidural anesthesia, and did not cause neurotoxicity, we decided to study it in the facial nerve block by the O'Brien technique.

The facial nerve block, especially of the temporal branch, is widely used in surgical procedures of the eyes to promote paralysis of the orbicularis oculi muscle and eyebrow, to prevent the patient from closing the eye during the procedure, especially under awake sedation <sup>16</sup>.

Facial nerve block by the O'Brien technique is simple to perform and has a high success rate. The local anesthetic is deposited just below the condyle of the mandible, which is easily palpable when the patient opens and closes his mouth <sup>21</sup>. The site of the injection is close to the facial nerve, but far enough to avoid puncturing it. Compressing the skin immediately after the injection facilitates the dispersion of the local anesthetic towards the nerve.

In this study, lidocaine, racemic bupivacaine, and 50% enantiomeric excess bupivacaine (S75-R25) were compared; 2% lidocaine was established as the standard due to its great efficacy. The choice of 15-second intervals to determine the degree of the motor blockade was based on the observation that, in most cases, motor blockade starts 15 seconds after the administration of lidocaine. Patients younger than 60 years and obese were excluded from the study to prevent the biological variability from influencing the results.

In this study, all three groups were homogenous for age, height, weight, gender, and physical status (Table I). Regarding the motor blockade, one should consider four aspects. First, lidocaine was very effective. At 15 seconds, 11 patients had a grade 1 motor blockade and 4 had a grade 2 blockade. At 60 seconds, a grade 3 blockade was already

present. Just one patient presented motor blockade only at 75 seconds. Lidocaine was superior to racemic bupivacaine and S75-R25 when the results were compared. Second, it took longer to achieve a grade 1 blockade with bupivacaine and S75-R25, but both had similar behavior. However, at 15 seconds, 40% of the patients did not present motor blockade (grade 1), which only happened after 30 seconds and was complete at 75 seconds; the difference was not statistically significant. Third, the grade 3 motor blockade was achieved gradually in groups B and M, and at 120 seconds there were no statistically significant differences between bupivacaine and S75-R25. The results showed that both drugs had similar behavior. Fourth, the results at 180 seconds showed no statistically significance among the three groups regarding the degree of the motor blockade.

The results showed that it is possible to achieve a maximal degree of motor blockade with any one of the three drugs studied. However, it takes longer for racemic bupivacaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine (S75-R25).

When compared with the experimental model, these results showed that the length of time until the beginning of the motor blockade is shorter. This occurred because in the experimental model, 0.2 mL of the anesthetic solution is used in the peri-articular region of the posterior limb, in the popliteal space of the rat, using the Truant technique<sup>22</sup>, and in the facial nerve block by the O'Brien technique, 3 mL of the anesthetic solution were injected. Besides, applying digital compression for five seconds immediately after the injection facilitates the diffusion of the anesthetic, decreasing the length of time until the beginning of the motor blockade.

Regarding the epidural block<sup>13</sup>, in this study the length of time until the beginning of the motor blockade was much shorter for the three drugs. This was expected since in the epidural block several nerves, with different distances and calibers, must be reached. Therefore, the variability in the results in epidural block is greater, that is, the techniques are not comparable and they cannot be compared with the experimental model.

It was not possible to study the duration of the blockade because, after the surgery, the operated eye was covered, and the dressing was removed only 24 hours later, at the time of the first postoperative exam. However, facial nerve lesion was not observed in the first postoperative day and in the subsequent exams, 7, 30, and 60 days later.

From what was exposed, and considering the conditions of this study, one can conclude that the beginning, grade 1, and grade 3 of the motor blockade occurred faster with 2% lidocaine. The same degree was achieved with bupivacaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine, but it took longer. There were no differences regarding the length of time until the beginning of the blockade and its degree between racemic bupivacaine and enantiomeric excess bupivacaine. At 180 seconds, there were no differences regarding the degree of the motor blockade among the three drugs. Thus,

both bupivacaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine (S75-R25) are good options to achieve paralysis of the eyelids and eyebrow with facial nerve block by the O'Brien technique.

## REFERÊNCIAS — REFERENCES

01. Liu PL, Feldman HS, Giasi R et al. — Comparative CNS toxicity of lidocaine, bupivacaine and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth Analg*, 1983;62:375-379.
02. Albright GA — Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979;51:285-286.
03. Aberg G — Toxicological and local effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1972;31:273-286.
04. Clarkson C, Hondeghem L — Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 1985;62:396-405.
05. Butterworth JF, Brownlow RC, Leith JP et al. — Bupivacaine inhibits cyclic-3',5'-adenosine monophosphate production: a possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology*, 1993;79:88-95.
06. Vanhoute F, Vereecke J, Verbeken N et al. — Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol*, 1991;103:1275-1281.
07. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV — Enantiomer-specific effect of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth*, 1992;17:311-316.
08. Mazoit JX, Boico O, Samii K — Myocardial uptake of Bupivacaine: II. pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg*, 1993;77:477-482.
09. Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC — Avaliação da atividade local da S(-) bupivacaína: Estudo Experimental in vivo no nervo ciático do rato. *Rev Bras Anestesiologia*, 1997;47:425-434.
10. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C et al. — Extradural S(-)bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1998;80:289-293.
11. Simonetti MPB, Ferreira FMC — Does the D-isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block? *Reg Anaesth Pain Med*, 1999;24;(Suppl):43.
12. Simonetti MPB, Ferreira Jr R, Bird RA — Optimization of the therapeutic index of bupivacaine through the manipulation of the enantiomeric ratio. 12<sup>th</sup> WCA, 2000, Abstrat, P6.4.05.pg 247.
13. Delfino J, Vale NB — Bupivacaína levógiara a 0,5% pura *versus* mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural para cirurgia de varizes. *Rev Bras Anestesiologia*, 2001;51:474-482.
14. Ferreira AA — Bloqueio do nervo facial. *Rev Bras Anestesiologia*, 1995; (Supl. 20):34-36.
15. Cangiani LM — Anestesia em Oftalmologia, em: Manica JT — *Anestesiologia Princípios e Técnicas*, 3<sup>a</sup> Ed, Porto Alegre, Artmed, 2004;910-922.
16. Cangiani LM, Oliveira AC, Camargo LL et al. — Sedação com midazolam ou com a associação midazolam-fentanil em cirurgia oftálmica sob bloqueio retrobulbar. *Rev Bras Anestesiologia*, 1995;45:363-368.
17. Feldman HS, Covino BG — Comparative motor blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog. *Anesth Analg*, 1988;67:1047-1052.

18. Grant GJ, Vermeulen K, Zakowski MI et al. — A rat sciatic nerve model for independent assessment of sensory and block induced by local anesthetics. *Anesth Analg*, 1992;75:889-894.
19. Aps C, Reynolds F — An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Pharmacol*, 1978;6:66-68.
20. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC — Effects of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology*, 1989;7:169-174.
21. Guinard JP, Carpenter RL, Morett RC — Effects of local anesthetic concentration on the capillary blood flow in human skin. *Reg Anesth*, 1992;17:317-321.
22. Truant Ap — Studies on pharmacology of meprycaine (orocaine), a local anesthetic. *Arch Int Pharmacodyn*, 1958;115:483-497.

#### RESUMEN

Cangiani LH, Cangiani LM, Pereira AMSA — Bupivacaína con Exceso Enantiomérico (S75-R25) a 0,5%, Bupivacaína Racémica a 0,5% y Lidocaína a 2% en el Bloqueo del Nervio Facial por la Técnica de O'Brien: Estudio Comparativo.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** Mezcla de enantiómeros de la bupivacaína en diferentes formulaciones, S75-R25 o S90-R10, fueron propuestos objetivando una menor cardiotoxicidad y bloqueo motor satisfactorio. El objetivo de este estudio fue comparar el tiempo de instalación y el grado de bloqueo motor utilizando la bupivacaína con exceso enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5%, la bupivacaína racémica a 0,5% y la lidocaína a 2% en el bloqueo del nervio facial por la técnica de O'Brien.

**MÉTODO:** Participaron del estudio 45 pacientes, con edad por encima de los 60 años, programados para tratamiento quirúrgico de catarata bajo bloqueo retrobulbar, precedido por la acinesia de O'Brien. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos de 15, de acuerdo con la solución anestésica empleada para el bloqueo del nervio facial: Grupo L (Lidocaína), Grupo B (Bupivacaína) y Grupo M (S75-R25). Fueron inyectados 3 mL de la solución. Fueron verificados el tiempo de instalación y el grado del bloqueo motor (Grados 1, 2 y 3) a los 15 segundos después de la inyección y sucesivamente a cada 15 segundos hasta completar los 180 segundos.

**RESULTADOS:** Las manifestaciones iniciales del bloqueo fueron más rápidas (15 s) en el Grupo L que en los Grupos B y M. No hubo diferencia entre los Grupos B y M. Todos los pacientes del Grupo L presentaron bloqueo motor Grado 3 en hasta 60 segundos, tiempo menor que aquellos observados en los Grupos B y M (120 y 135, respectivamente). Los grupos B y M tuvieron un comportamiento semejante a lo largo del estudio, no habiendo diferencia estadística entre ellos. A los 180 segundos el bloqueo motor Grado 3 fue semejante en los 3 Grupos.

**CONCLUSIONES:** La instalación del bloqueo motor y el grado máximo de bloqueo se obtuvieron más rápidamente con la lidocaína a 2%. El mismo grado se alcanzó por la bupivacaína racémica y por la S75-R25, pero sin embargo en tiempo mayor. Esos de los anestésicos presentaron el mismo comportamiento en relación a la latencia y al grado máximo del bloqueo motor, siendo que al término de 180 segundos, no había más diferencia en la intensidad de este entre las tres soluciones estudiadas.