

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**VICTOR EGYPTO PEREIRA**

**Concentração plasmática de ropivacaína após bloqueio do plano eretor da  
espinha e paravertebral torácico em cirurgias pulmonares**

Ribeirão Preto - SP

2023

**VICTOR EGYPTO PEREIRA**

**Concentração plasmática de ropivacaína após bloqueio do plano eretor da  
espinha e paravertebral torácico em cirurgias pulmonares**

**Versão original**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor  
da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Luís Vicente Garcia

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Waynice Neiva P. Garcia

Ribeirão Preto - SP

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Pereira, Victor Egypto

Concentração plasmática de ropivacaína após bloqueio do plano eretor da espinha e paravertebral torácico em cirurgias pulmonares. Ribeirão Preto, 2023.

69 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ciências da Saúde aplicadas ao Aparelho Locomotor.

Orientador: Garcia, Luís Vicente. Coorientadora: Garcia, Waynice Neiva de Paula

1. bloqueio do plano eretor da espinha. 2. Bloqueio paravertebral torácico. 3. farmacocinética. 4. ropivacaína  
5. toxicidade anestésico local

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Victor Egypto Pereira

Concentração plasmática de ropivacaína após bloqueio do plano eretor da espinha e paravertebral torácico em cirurgias pulmonares

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

A Deus, que me abençoou durante toda essa jornada, sempre me protegendo, guiando e iluminando para não me deixar desanimar frente às dificuldades.

À minha mãe, Vivianne Melo do Egypto Pereira, minha maior torcedora na vida, que tem nos meus sonhos, sonhos dela, um amor incondicional. A quem devo tudo que conquistei.

A meu pai, Hercules Pereira Trindade, por todo o seu apoio e companheirismo. Não importa onde a vida me levar, seus ensinamentos e amor irão sempre comigo.

À minha namorada, Luciana Souza de Oliveira, por estar sempre ao meu lado, dando forças, incentivando e abdicando de vários momentos juntos para realização deste sonho.

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dra. Waynice Neiva de Paula Garcia, coorientadora, amiga, uma verdadeira mãe em todos os momentos em que estive em Ribeirão Preto. Obrigado por todos os conhecimentos, lições, atenção e carinho recebidos. Pelas cobranças devidamente exercidas com todo o discernimento necessário, a fim de obter sempre os melhores resultados e de me tornar um melhor orientando, tendo uma visão mais crítica e coerente sobre todas as coisas. Se não fosse sua confiança em mim depositada, eu não teria chegado até aqui. A senhora é motivo de exemplo em todos os aspectos nessa vida.

Ao Prof. Dr. Luís Vicente Garcia, orientador, um grande pai durante a residência. Obrigado por todos os ensinamentos, instruções, generosidade e confiança em eu ser seu orientando.

A Pedro Hilton de Andrade Filho, grande amigo e parceiro de tese. Obrigado por acreditar juntamente comigo na realização desse trabalho, por ter me dado forças e tanto me ensinado.

Ao Dr. Giovani Taglialegna, um grande amigo que criei durante a coleta de dados, preceptor que esteve sempre comigo em todas as cirurgias, tendo a paciência na realização dos bloqueios e na execução de todos os métodos pré-definidos no trabalho. Sua parceria foi crucial para que tudo tenha ocorrido nos conformes.

À equipe de cirurgia torácica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pela enorme cooperação no estudo, em especial ao coordenador da equipe, o Prof. Dr. Federico Enrique Garcia Cipriano.

A toda a equipe de enfermagem que me ajudou para que nada fosse perdido dentro das 24 horas de avaliação no estudo.

À Andréia F. C. Leone Aguiar, do Laboratório de Nefrologia do Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho, presente no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, por toda a dedicação no cuidado da separação e armazenamento das amostras. Sua colaboração foi imprescindível.

À Adriana Rocha, do Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pelo tratamento das amostras e pela quantificação da ropivacaína no plasma. Sem a sua expertise, este trabalho não seria viável.

À Prof. Dra. Vera Lúcia Lanchote, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela disponibilidade e sugestões precisas para este trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo por todo o acolhimento e apoio necessário. À atenção e paciência de Rita de Cássia Stela Cossalter no auxílio dentro do programa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

Pereira, V.E. Concentração plasmática de ropivacaína após bloqueio do plano eretor da espinha e paravertebral torácico em cirurgias pulmonares. 2023. 69f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Bloqueios anestésicos em quaisquer partes do corpo são úteis para analgesia intraoperatória e pós-operatória. Nos bloqueios do plano eretor da espinha (BPES) e paravertebral torácico (BPVT) é possível fazer uma injeção única, mas também é possível administrar anestésico local (AL) continuamente no período pós-operatório, por meio de um cateter deixado no local. Se a injeção única já é capaz de produzir toxicidade pelo AL tanto no sistema nervoso central quanto no sistema cardiovascular, a administração contínua suscita preocupação. Este trabalho teve o objetivo de mensurar a concentração plasmática arterial de ropivacaína após *bolus* e infusão contínua desse AL durante 24 horas. Este ensaio clínico foi prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado e com dois braços paralelos: 18 pacientes que receberam o BPES e 16 que receberam o BPVT. Todos os bloqueios foram realizados com o auxílio da ultrassonografia e após a indução da anestesia geral. Amostras de sangue arterial foram coletadas em tempos pré determinados (1; 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 25; 30 minutos) para quantificação da concentração plasmática de ropivacaína. Após o término da cirurgia, iniciou-se infusão contínua de ropivacaína pelo cateter, pelo período de 24 horas. Nova amostra de sangue para quantificação de ropivacaína foi coletada no tempo 24 horas. Não houve diferença entre as concentrações plasmáticas de ropivacaína após a injeção em *bolus* e em infusão contínua de ropivacaína nos pacientes que receberam BPES ou BPVT. Infere-se, assim, que o BPES apresenta segurança, em termos de toxicidade sistêmica ao anestésico local, muito semelhante ao BPVT, após administração de *bolus* de 0,4 ml/kg de ropivacaína a 0,5% e infusão contínua via cateter de 0,1 mL/kg/h de ropivacaína a 0,2%. Em ambos, as concentrações plasmáticas arteriais de ropivacaína total e não ligada estiveram bem abaixo dos limites de toxicidade. A administração em *bolus* e em infusão contínua de ropivacaína nas doses assinaladas é segura.

Palavras-chave: bloqueio do plano eretor da espinha, bloqueio paravertebral torácico, ropivacaína, farmacocinética, toxicidade do anestésico local



## ABSTRACT

Pereira, V.E. Plasma concentration of ropivacaine after spinal erector plane block and thoracic paravertebral in lung surgeries. 2023. 69f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Anesthetic blocks in any parts of the body are useful for intraoperative and postoperative analgesia. In erector spinae plane block (ESPB) and thoracic paravertebral block (TPVB), it is possible to make a single injection, but it is also possible to administer local anesthetic (LA) continuously in the postoperative period, by means of a catheter left at the site. If the single injection is already capable of producing toxicity by the LA in both the central nervous system and the cardiovascular system, continuous administration raises concern. The objective of this work was to measure the arterial plasma concentration of ropivacaine after bolus and continuous infusion of this LA for 24 hours. This clinical trial was prospective, randomized, double-blind, controlled and with two parallel arms: 18 patients who received ESPB and 16 received TPVB. All blockades were performed with the aid of ultrasound and after induction of general anesthesia. Arterial blood samples were collected at predetermined times (1; 2.5; 5; 7.5; 10; 12.5; 15; 17.5; 20; 25; 30 minutes) to quantify the plasma concentration of ropivacaine. After the end of the surgery, continuous infusion of ropivacaine was initiated through the catheter for a period of 24 hours. A new blood sample for ropivacaine quantification was collected in 24 hours. There was no difference between plasma concentrations of ropivacaine after bolus injection and continuous infusion of ropivacaine in patients receiving ESPB or TPVB. Thus, it is inferred that ESPB presents safety in terms of local anesthetic systemic toxicity very similar to TPVB, after bolus administration of 0.4 ml/kg of 0.5% ropivacaine and continuous infusion via a 0.1 mL/kg/h catheter of 0.2% ropivacaine. In both, arterial plasma concentrations of total and unbound ropivacaine were well below toxicity limits. The administration in *bolus* and continuous infusion of ropivacaine at the indicated doses is safe.

Keywords: erector spinae plane block, thoracic paravertebral block, ropivacaine pharmacokinetics, local anesthetic toxicity

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>AL</b>	Anestésico local
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiology
<b>ASRA</b>	American Society of Regional Anesthesia
<b>BI</b>	Bloqueio intercostal
<b>BPES</b>	Bloqueio do plano eretor da espinha
<b>BPT</b>	Bloqueio peridural torácico
<b>BPV</b>	Bloqueio paravertebral
<b>BPVT</b>	Bloqueio paravertebral torácico
<b>CAM</b>	Concentração alveolar mínima
<b>Cmax</b>	Pico de concentração plasmática
<b>CEP</b>	Comitê de ética em pesquisa
<b>CQ</b>	Controle de qualidade
<b>CQA</b>	Controle de qualidade alta concentração
<b>CQB</b>	Controle de qualidade baixa concentração
<b>CQD</b>	Controle de qualidade diluição
<b>CQLIQ</b>	Controle de qualidade limite inferior de quantificação
<b>CQM</b>	Controle de qualidade média concentração
<b>CV</b>	Coeficiente de variação
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EPR</b>	Erro Padrão Relativo
<b>EPVT</b>	Espaço paravertebral torácico
<b>ESRA</b>	European Society of Regional Anesthesia
<b>FMRP</b>	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
<b>GLM</b>	General linear model
<b>HCFMRP</b>	Hospital das Clínicas da FMUSP
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>INR</b>	International normalized ratio
<b>MANOVA</b>	Variância Multivariada
<b>NSB</b>	Teste de ligação não específica
<b>PAI</b>	Pressão arterial invasiva
<b>PCA</b>	Analgesia controlada pelo paciente
<b>PI</b>	Padrão interno

<b>RATS</b>	Cirurgia torácica robótica
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>TAP</b>	Transversus Abdominal Plane (block)
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>Tmax</b>	Tempo de pico das médias das concentrações plasmáticas
<b>TSAL</b>	Toxicidade sistêmica por anestésico local
<b>UF</b>	Ultrafiltrado de plasma
<b>US</b>	Ultrassom
<b>USG</b>	Ultrassonografia
<b>VATS</b>	Videotoracoscopia

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1.1 Cirurgia torácica</b> .....	13
<b>1.2 Anestesia regional</b> .....	14
<b>1.3 Bloqueio peridural torácico</b> .....	16
<b>1.4 Bloqueio paravertebral torácico</b> .....	17
<b>1.5 Bloqueio do plano eretor da espinha</b> .....	18
<b>1.6 Anestésico local</b> .....	19
<b>1.7 Ropivacaína</b> .....	20
<b>1.8 Concentração plasmática do AL total e não ligado à proteína</b> .....	21
<b>1.9 Toxicidade por anestésico local</b> .....	23
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	26
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODO</b> .....	28
<b>3.1 Atendimento às normas éticas</b> .....	29
<b>3.2 Desenho do estudo</b> .....	29
<b>3.3 Características da população</b> .....	29
3.3.1 População do estudo.....	29
3.3.2 Local do estudo.....	30
3.3.3 Critérios de inclusão.....	31
3.3.4 Critérios de exclusão.....	31
<b>3.4 Formação dos grupos</b> .....	32
3.4.1 Randomização e cegamento.....	32
<b>3.5 Realização dos bloqueios</b> .....	33
3.5.1 Anestesia geral.....	33
3.5.2 Anestesia regional.....	33
<b>3.6 Coleta, preparação e armazenamento de amostras</b> .....	35
<b>3.7 Análise da concentração de ropivacaína no plasma</b> .....	35
3.7.1 Soluções padrão, reagentes e solventes.....	35
3.7.2 Condições cromatográficas e instrumentação.....	37
3.7.3 Procedimento de preparo das amostras.....	37
3.7.4 Validação do método analítico.....	38
<b>3.8 Cálculo amostral</b> .....	45
<b>3.9 Armazenamento dos dados</b> .....	45
<b>3.10 Análise dos resultados</b> .....	45
<b>4. RESULTADOS</b> .....	46
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	52
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	57
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	59

# INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

A busca de uma medicina cada vez mais voltada a procedimentos minimamente invasivos, somada à inserção da ultrassonografia (USG) na anestesia regional, vem modificando os atos anestésicos. Por décadas, o bloqueio peridural torácico (BPT) e o bloqueio paravertebral torácico (BPVT) foram amplamente utilizados para analgesia após cirurgia torácica, sendo considerados "padrão-ouro" das técnicas de anestesia regional do tórax. (MARHOFER; GREHER; KAPRAL, 2005; MOORTHY *et al.*, 2021). Com a evolução dos métodos cirúrgicos e a introdução da cirurgia torácica por videotoracoscopia (VATS), o uso de bloqueios regionais menos invasivos passou a se destacar, uma vez que esse subgrupo de cirurgias resultava em menos trauma tecidual e menor dor pós-operatória. (NAGAHIRO *et al.*, 2001b).

Nessa conjuntura, nas VATS, o BPT vem sendo preterido em relação a outros métodos, por apresentar algumas contraindicações, riscos elevados inerentes à técnica e vários possíveis efeitos colaterais, decorrentes da infusão de fármacos no espaço peridural, os quais podem atrapalhar uma alta hospitalar precoce (CASATI *et al.*, 2006; DAVIES; MILES; GRAHAM, 2006; HARKY *et al.*, 2019; KAMIYOSHIHARA *et al.*, 2010; RAWAL, 2012; YEUNG *et al.*, 2016). O BPVT, por sua vez, é considerado uma alternativa de maiores benefícios em relação ao BPT e capaz de fornecer uma analgesia não inferior. Porém, apresenta alguns fatores limitantes, como padrão variável de dispersão do AL no espaço paravertebral e o maior grau de dificuldade para a visualização da agulha no ultrassom (US), por se tratar de um bloqueio considerado profundo (COOK; DOWNS, 2005; DUALÉ *et al.*, 2015; HIDA *et al.*, 2019).

Em meio a esse contexto, o bloqueio do plano eretor da espinha (BPES) tornou-se progressivamente mais popular, sendo motivo de muitos estudos clínicos nos últimos anos. Diferenciais como alocação mais superficial da agulha, rápida curva de aprendizado e segurança na realização do procedimento, fizeram com que a técnica fosse implementada em uma ampla variedade de cirurgias do tórax, coluna e abdômen (GÜRKAN *et al.*, 2018).

Ambos BPES e BPVT são descritos como uma técnica de injeção única, o que é conveniente. No entanto, a duração finita da analgesia, que pode se estender a no máximo 12 horas, torna-se um fator limitante à injeção única (HILL; KELLER, 2006). As técnicas que permitem que um cateter seja deixado no local para injeções em

momentos futuros oferecem maior flexibilidade e possibilidade de analgesia prolongada (MOORTHY *et al.*, 2021).

Com o aumento do interesse pelas técnicas de bloqueio regional surge também a preocupação com o risco de toxicidade sistêmica por anestésico local (TSAL). Embora a incidência de TSAL tenha decaído nas últimas décadas, o risco de injeção intravascular acidental ou absorção sistêmica durante a realização de um bloqueio que envolve uma dose relativamente grande de AL ainda permanece. A TSAL resultante pode levar à toxicidade do sistema nervoso central, colapso cardiovascular e morte (BLECKNER *et al.*, 2014).

Dentre os anestésicos locais (ALs), a ropivacaína, aminoamida de ação prolongada, tem como principal benefício sua menor toxicidade, sobretudo cardíaca, após injeção intravascular. Esse limiar de toxicidade mais alto confere a ela um perfil de maior segurança em comparação a outros ALs potentes, como a bupivacaína. Por esse motivo, a ropivacaína é uma boa escolha tanto para anestesia regional intra e pós-operatória como para analgesia (ELEDJAM; RIPART; VIEL, 2001).

Os perfis farmacocinéticos dos ALs, em especial da ropivacaína, em *bolus* e posteriormente em infusão contínua no BPVT e BPES, ainda permanecem como temas não completamente elucidados (DE CASSAI *et al.*, 2021). Portanto, a compreensão da farmacocinética de absorção da ropivacaína em sua concentração plasmática total e não ligada à proteína (livre), em ambos os bloqueios, pode preencher parcialmente essa lacuna na literatura.

## **1.1 Cirurgia torácica**

A dificuldade de acesso aos órgãos intratorácicos através da caixa torácica é o grande desafio para os cirurgiões. Por muitas décadas, a abordagem padrão para acesso aos pulmões foi realizada através de grandes incisões ao longo do tórax, como toracotomias posterolaterais com extenso afastamento das costelas. Entretanto, nos últimos anos, com o desenvolvimento da tecnologia e o progresso nas técnicas cirúrgicas, a cirurgia torácica tem evoluído bastante para diminuir o trauma tecidual no intraoperatório (WONG; SIT; AU, 2018).

Em meio a esse contexto, surgiu a cirurgia torácica minimamente invasiva, um método cirúrgico capaz de realizar cirurgia pulmonar por meio de pequenas incisões entre as costelas. Fazem parte desse grupo a VATS e a cirurgia torácica robótica (RATS). Essas novas modalidades cirúrgicas ocuparam quase metade de todas as cirurgias torácicas na última década. Comparadas à toracotomia convencional, podem reduzir a dor pós-operatória, reduzir a lesão tecidual e contribuir para melhor recuperação. No entanto, ainda causam dor pós-operatória aguda grave e são um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica pós-cirúrgica (MOORTHY *et al.*, 2021).

Surge, então, o conceito de cirurgia rápida (fast-track), também conhecido como recuperação aprimorada após a cirurgia (*Enhanced Recovery After Surgery - ERAS*). Esse princípio foi introduzido no atendimento ao paciente em 1990 por Kehlet e Wilmore e, descrito para reduzir a lesão secundária usando um grupo de elementos baseados em evidências (KEHLET; WILMORE, 2008; LOOP, 2016). Nos pacientes da cirurgia torácica, os objetivos dos protocolos ERAS devem ser voltados para a redução de complicações respiratórias, restaurando a função vital do paciente o mais precoce possível (CERFOLIO *et al.*, 2001; McKENNA JR *et al.*, 2007). A manutenção da homeostase do paciente no intraoperatório, por meio de um manejo anestesiológico otimizado por fluidoterapia ideal, estratégias ventilatórias de proteção pulmonar e controle efetivo da dor devem ser pontos-chave desse processo, uma vez que reduzem a incidência de disfunções respiratórias, atelectasias, dor crônica pós-operatória, morbimortalidade, tempo de internação, reinternações e custos associados (BALLANTYNE *et al.*, 1998; GUEDES *et al.*, 2012; KATZ *et al.*, 1996; LOOP, 2016).

## **1.2 Anestesia regional**

Ao passo que as técnicas cirúrgicas evoluem e o tempo de internação diminui, é relevante ofertar métodos seguros e confiáveis de analgesia que possam ser realizados tanto em ambientes hospitalares como ambulatoriais, uma vez que o controle da dor é um fator essencial para uma evolução clínica favorável (RAHIRI *et al.*, 2017).



A anestesia regional tornou-se uma importante chave nesse contexto, uma vez que não só é capaz de proporcionar anestesia para cirurgia em determinadas regiões do organismo ou ser adjuvante em técnicas combinadas com anestesia geral, como também pode estar aliada aos regimes multimodais de analgesia para dor pós-operatória (HOLTE, KEHLET, 2002).

A introdução do uso do US no centro cirúrgico foi um divisor de águas na prática clínica da anestesia regional. A possibilidade da identificação precisa do alvo permitiu, além da descrição de uma variedade de novos bloqueios, bloqueios já consolidados na literatura sendo descritos de uma forma mais acurada e segura (MARHOFER; GREHER; KAPRAL, 2005)

Para a cirurgia torácica, o advento do auxílio do US iniciou uma nova fase na anestesia regional, principalmente com o surgimento de bloqueios interfasciais guiados por USG, conceito que surgiu em 2007 com a descrição do *Transversus Abdominal Plane block* (TAP block) pelo anesthesiologista Rafael Blanco. Essa ideia se expandiu para o tórax com os bloqueios do nervo peitoral em 2011 (BLANCO, 2007; BLANCO, 2011). Nos anos seguintes, inúmeras outras técnicas de anestesia regional da parede torácica e paraespinhais foram descritas, com pequenas variações anatômicas entre si. Diante de uma diversidade de bloqueios, e da consequente dificuldade de comparar a eficácia das técnicas em estudos científicos de valor, a *American Society of Regional Anesthesia* (ASRA) e a *European Society of Regional Anesthesia* (ESRA) formularam, em 2021, um consenso para padronização da nomenclatura dos bloqueios regionais. Tanto o BPES quanto o BPVT mantiveram suas nomenclaturas originais e permaneceram como técnicas independentes (EL-BOGHADLY *et al.*, 2021).

O uso da anestesia regional em comparação com analgesia controlada pelo paciente (PCA) com morfina endovenosa isoladamente resulta em melhor manejo da dor e consequente maior satisfação do paciente (KIM *et al.*, 2009). Através de diferentes técnicas de bloqueio, a anestesia regional pode proporcionar, além de menor consumo anestésico intraoperatório, analgesia total ou parcial para as variadas estruturas torácicas relacionadas ao sítio cirúrgico (JOSHI *et al.*, 2008).

A individualização do paciente e da cirurgia a ser realizada é fundamental para a escolha do bloqueio regional mais adequado, uma vez que cada um deles apresenta particularidades na inervação torácica e estruturas anatômicas envolvidas. Dentre as inúmeras técnicas, o BPT, o BPVT e o bloqueio intercostal (BI) se apresentam como

métodos bem estabelecidos, enquanto o BPES tem conquistado cada vez mais seu espaço pelos resultados favoráveis apresentados em vários estudos (CHIN; LEWIS, 2019; CHIN; MALHAS; PERLAS, 2017; FORERO *et al.*, 2016; NAIR *et al.*, 2018; SCIMIA *et al.*, 2017).

### 1.3 Bloqueio peridural torácico

O BPT é uma técnica de anestesia regional em que o fármaco é injetado diretamente no espaço peridural torácico, um espaço virtual entre a dura-máter e o canal vertebral, e tem como destino os possíveis locais de ação: troncos nervosos paravertebrais, gânglios das raízes dorsais, ramos ventrais e dorsais das raízes espinhais e medula espinhal. É o padrão-ouro para analgesia em cirurgias pulmonares realizadas via toracotomia. Ele foi descrito em 1901 pelo radiologista francês Jean-Athanase Sicard, através da abordagem sacral (DOGLIOTTI, 1933). Após cerca de 30 anos, em 1933, o cirurgião italiano Achille Mario Dogliotti descreveu a técnica de “perda de resistência”, que envolve a percepção tátil de perda da resistência da agulha para localização do espaço peridural (IKL, 1950), ou seja, a experiência do anestesiológico é um fator importante para o sucesso do bloqueio.

A dependência da sensibilidade do operador para atingir o local adequado é uma das primeiras fragilidades do uso do BPT. Outros limitantes são advindos dos riscos inerentes ao procedimento, seja pelo risco da própria punção quanto aos possíveis efeitos deletérios do anestésico local no espaço peridural. A punção pode provocar hematomas, pneumotórax, abscesso peridural, trauma medular ou radicular. O anestésico local no espaço peridural pode promover retenção urinária, náuseas e vômitos, raquianestesia total (raquianestesia inadvertida), injeção intravascular (injeção inadvertida), intoxicação por anestésico local (absorção), vasodilatação extensa, hipotensão, bradicardia e parada cardiorrespiratória ((CASATI *et al.*, 2006; DAVIES; MILES; GRAHAM, 2006; HARKY *et al.*, 2019; KAMIYOSHIHARA *et al.*, 2010; RAWAL, 2012; YEUNG *et al.*, 2016). Alterações anatômicas no ligamento interespinhoso ou no ligamento flavo também são causas de falhas do bloqueio, além das características físicas do paciente (ARNUNTASUPAKUL *et al.*, 2016; FAITOT *et al.*, 2011). Por fim, além de todos os pontos negativos descritos acima, apresenta as

seguintes contraindicações na sua execução: coagulopatia, alterações hemorrágicas, hipertensão intracraniana, valvulopatia grave, deformidade da coluna vertebral, entre outros.

#### **1.4 Bloqueio paravertebral torácico**

O BPVT é o método de injeção de AL adjacente à vertebra torácica - no espaço paravertebral torácico (EPVT) - próximo de onde os nervos espinhais emergem do forame intervertebral, resultando em bloqueio ipsilateral de nervos somáticos e simpáticos em múltiplos dermatômos torácicos contíguos, acima e abaixo do local da injeção. O EPVT é um espaço em cunha que se encontra em ambos os lados da coluna vertebral, delimitado anterolateralmente pela pleura parietal; posteriormente pelo ligamento costotransverso superior, que se estende da borda inferior do processo transversal acima até a borda superior do processo transversal abaixo; a base é formada pela face pósterolateral do corpo vertebral, o disco intervertebral, o forame intervertebral e seu conteúdo (KARMAKAR, 2001; NAJA et al., 2004; YEUNG *et al.*, 2016).

Ele foi descrito, originalmente, em 1905 por Hugo Sellheim para fornecer analgesia abdominal. Em 1911, Arthur Lawen aperfeiçoou a descrição da técnica, nomeando-a de “anestesia condutiva paravertebral”. Em 1919, Kappis descreveu-a conforme é utilizada atualmente: inicialmente voltada para analgesia em cirurgia abdominal e posteriormente para analgesia em região torácica (KARMAKAR, 2001). Várias décadas se passaram entre o momento de sua exposição inicial até a difusão do uso. Em 1979, ganhou destaque com o advento da técnica do BPVT contínuo com uso de cateter peridural (EASON; WYATT, 1979).

Tendo em vista o crescente uso da USG e consequente capacidade de se visualizar a pleura e outras estruturas ao redor do EPVT, esse bloqueio tornou-se mais acessível, aumentando ainda mais sua segurança e eficácia. Porém, dado à sua relativa profundidade, no qual a agulha é inserida sob angulação maior ou igual a 45° (COOK; DOWNS, 2005; DUALÉ *et al.*, 2015), ainda são relatados casos de punção pleural acidental, mesmo sob orientação do US (CHOI *et al.*, 2019; PACE *et al.*, 2016). Em um relato de alocação de cateter no EPVT, foi descrito que ao se adentrar a

cavidade torácica por videotoracoscopia, o cateter foi encontrado penetrando a pleura parietal, sem outras complicações associadas. Outro fator limitante ao seu uso é o padrão variável de dispersão do AL no EPVT (KUS *et al.*, 2013).

Atualmente, é consolidado na literatura como uma técnica segura, em termos de TSAL, e eficiente para analgesia da parede torácica em vários contextos clínicos, incluindo cirurgias torácicas (pulmonares, mama), fratura de costela e dor neuropática crônica (DAVIES; MYLES; GRAHAM, 2006; DING *et al.*, 2014; KARKAMAR, 2001). Comparativamente ao BPT, além da equivalência analgésica, há a vantagem de ser uma técnica unilateral e, portanto, preservar a função respiratória e simpática contralateral, causar menos hipotensão, complicações pulmonares, retenção urinária, náuseas e vômitos (DALY; MYLES, 2009). Benefícios se estendem para pacientes com doenças circulatórias pré-existentes, nas quais os efeitos da anestesia paravertebral na pressão arterial e na frequência cardíaca são mínimos. Para pacientes sob anestesia geral, a realização, após indução anestésica, não demonstrou aumento do risco de lesão neurológica (YEUNG *et al.*, 2016).

Na publicação das Diretrizes do PROSPECT (Procedure Specific Postoperative Pain Management) para VATS, o BPVT foi recomendado como nível A de evidência, e o BPT não foi elencado (FERAY *et al.*, 2022).

### **1.5 Bloqueio do plano eretor da espinha**

O eretor da espinha é um grupo de músculos localizados na camada intermediária dos músculos intrínsecos do dorso, formado pelos músculos iliocostal, longuíssimo e espinhal em ambos os lados da coluna, desde a região sacral até a base do crânio. O grupo muscular é coberto pela fáscia toracolombar (MARHOFER; FEIGL; HOPKINS, 2020).

O BPES, descrito por Forero *et al.*, em 2016, envolve a injeção da solução de AL no plano anatômico entre a fáscia anterior do grupo muscular dos eretores da espinha e a ponta dos processos transversos. Durante a realização, a agulha atravessa pele, subcutâneo, trapézio e o eretor da espinha até alcançar o perióstio do processo transversos. O bloqueio vem ganhando popularidade justamente por permitir uma analgesia ampla da região torácica, com uma inserção de agulha mais

superficial. Por ter uma estrutura óssea de anteparo, tem menos probabilidade de abordar a pleura e provocar complicações (CHOI *et al.*, 2019).

Por se tratar de um bloqueio interfascial descrito recentemente, opiniões distintas a respeito da distribuição do anestésico local são apresentadas, sem um consenso sobre o verdadeiro mecanismo de ação (TULGAR *et al.*, 2019). Dada a sua curta história, há uma escassez de ensaios clínicos controlados, mas uma abundância de relatos de casos. Alguns estudos advogam que o AL se difunde através do ligamento costotransversal superior ou medialmente a ele, passando pelo forame costotransversal no espaço paravertebral, alcançando os ramos ventrais e dorsais das raízes dorsais (causando um bloqueio sensorial sobre o tórax anterolateral) e ramos comunicantes das fibras simpáticas, além da propagação peridural através do forame intervertebral (ADHIKARY *et al.*; 2018; FORERO *et al.*, 2016; PAI; PALOUCZEK, 2000). Outros afirmam que ele se expande para a superfície externa da parede torácica, mas não para o EPVT, não atingindo, assim, o ramo ventral da raiz dorsal (IVANUSIC; KONISHI; BARRINGTON, 2018; TAKETA; IRISAWA; FUJITANI, 2020).

## 1.6 Anestésico local

Um bloqueio regional eficaz e reversível só é possível através do uso de um anestésico local (AL). Em contrapartida, a administração dessa classe de fármaco traz consigo o risco potencial de injeção intravascular ou de rápida absorção sistêmica, a depender da vascularização do local, massa de anestésico administrado e estado fisiológico do paciente, e, conseqüentemente, risco de TSAL (COX; DURIEUX; MARCUS, 2003; MULROY, 2002, MULROY; HEJTMANEK, 2010).

Os agentes anestésicos apresentam uma porção hidrofóbica (anel aromático) e uma porção hidrofílica (amina terciária), separadas por uma cadeia de ligação contendo ou éster ou amida. Essa característica química dual permite que atravessem as membranas citoplasmáticas e intracelulares. Os anestésicos do tipo amida incluem a lidocaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína e prilocaína e os ésteres incluem a cocaína, clorprocaína, procaína e tetracaína. Eles previnem ou aliviam a dor ao se ligarem a sítios específicos dos canais de sódio ( $\text{Na}^+$ ) dos neurônios, bloqueando de forma reversível o movimento de íons através desses poros e interrompendo a

propagação do potencial de ação (BECKER; REED, 2006). As propriedades químicas e farmacológicas individuais dos ALs determinam suas propriedades clínicas (SEKIMOTO; TOBE; SAITO, 2017).

O anestésico local é transportado livre ou ligado a proteínas. As principais proteínas de ligação são alfa-1 glicoproteína ácida e a albumina, as quais alteram suas concentrações diante de trauma cirúrgico, gravidez e estados patológicos, como doenças hepáticas, renais e cardíacas. O processo de ligação às proteínas reduz as concentrações livres e atenua o cruzamento da barreira hematoencefálica e a ligação aos canais cardíacos, diminuindo a toxicidade do sistema nervoso central (SNC) e cardíaco, respectivamente (WOLFE; BUTTERWORTH, 2011).

Embora exista a busca para se alcançar o anestésico local ideal com o intuito de se reduzir cada vez mais o risco de TSAL, a prevenção de níveis sanguíneos tóxicos continua sendo a primeira prioridade na anestesia regional (MULROY, 2002). Em contrapartida, múltiplos bloqueios de plano fascial com considerável popularidade surgiram recentemente dentro da anestesia regional e apresentam o inconveniente de necessitarem de maiores volumes de anestésicos para que sejam eficazes (ARUMUGAM; CONTINO; KOLLI, 2020).

## **1.7 Ropivacaína**

Por vários anos, a bupivacaína racêmica (que contém os isômeros ópticos na mesma proporção), um AL de longa duração do tipo amida pertencente ao grupo pipercoloxilidida, foi amplamente utilizada. Porém, em 1979, diante do alerta de que a bupivacaína pode causar parada cardíaca após administração intravascular inadvertida, esforços experimentais foram realizados nas décadas seguintes para explorar essa estereoseletividade por meio de análogos duradouros e menos tóxicos, resultando na introdução da ropivacaína e levobupivacaína na prática clínica (McCLELLAN; FAULDS, 2000; ZINK; GRAF, 2008).

Os enantiômeros (cada um dos isômeros ópticos presentes na mistura racêmica) apresentam propriedades farmacológicas distintas. Com o desenvolvimento tecnológico, a indústria farmacêutica conseguiu separar os isômeros ópticos e eles passaram a ser utilizados na prática clínica. Para a bupivacaína, o

enantiômero S apresenta menor toxicidade que o enantiômero R, daí a introdução na prática clínica da levobupivacaína, uma mistura que contém mais isômeros S do que isômeros R. A menor toxicidade destes novos compostos ocorre, provavelmente, pela absorção mais lenta, resultando em concentrações plasmáticas mais baixas para uma determinada dose. Consequentemente, a levobupivacaína é menos cardiotóxica e apresenta um limiar significativamente mais alto para toxicidade do SNC, quando comparada a equivalentes concentrações de bupivacaína racêmica em voluntários saudáveis (ASHER, 2013; FACCENDA; FINUCANE, 2001; KNUDSEN *et al.*, 1997).

A ropivacaína é um AL de ação prolongada, enantiomericamente pura (S-enantiômero do 1-propil-2',6'-pipecoloxylidida), do tipo amida, com alto pKa - 8.1, elevada taxa de ligação proteica de 94% (principalmente à alfa-1 glicoproteína ácida), baixa lipossolubilidade, meia-vida de eliminação relativamente curta e baixo poder de acumulação, metabolização extensamente hepática, com apenas 1% do fármaco eliminado inalterado na urina (ASHER, 2013; MANICA, 2018; McCLELLAN; FAULDS, 2000). Uma de suas características é bloquear as fibras nervosas envolvidas na transmissão da dor (fibras A $\delta$  e C) em maior grau do que aquelas que controlam a função motora (fibras A $\beta$ ) (McCLELLAN; FAULDS, 2000). Concentrações de 0,5% a 1% (5 a 10 mg/mL, respectivamente) de ropivacaína são usadas para anestesia intraoperatória, enquanto a concentração de 0,2% (2 mg/mL) é responsável por excelente analgesia no pós-operatório quando utilizada no bloqueio peridural ou perineural periférico, seja através de um *bolus* único ou infusão contínua via cateter (ELEDJAM; RIPART; VIEL, 2001). Por essas razões, por possuir uma maior margem de segurança para desenvolvimento de TSAL, menor propensão ao bloqueio motor e eficácia bastante semelhante à da bupivacaína, a ropivacaína tornou-se um dos ALs de ação prolongada mais comumente usados tanto na anestesia regional como em técnicas analgésicas.

## **1.8 Concentração plasmática do AL total e não ligado à proteína**

O processo de absorção de um AL na área onde foi depositado e a transferência subsequente para a corrente sanguínea é definida como absorção

sistêmica. No local de administração do AL, diferentes compartimentos concorrem pelo fármaco: o tecido nervoso, o tecido muscular, o tecido gorduroso, os vasos sanguíneos e os vasos linfáticos. Para garantir maior eficiência do bloqueio, com maior duração e menor toxicidade, é essencial que a absorção sistêmica ocorra de forma controlada, permitindo assim maior contato com o sítio alvo (CARVALHO, 2020). Nesse cenário, bloqueios que permitem essa maior efetividade e segurança são mais preconizados.

Os principais fatores que controlam a taxa de absorção sistêmica são a ligação aos tecidos locais e adjacentes à área de injeção e a perfusão local. Ambos variam consideravelmente de acordo com o sítio de infiltração. Em meio a esse contexto, uma vez em solução, alguns quesitos estão altamente relacionados a essa passagem do fármaco por membranas antes de atingir a circulação geral: as propriedades físico-químicas da molécula do fármaco - tamanho, pKa, coeficiente de partição, solubilidade/lipofilicidade - concentração do fármaco, presença de vasoconstrictor, pH no local de administração do fármaco, área da superfície, natureza da membrana e fatores fisiológicos.

Grande parte dos fármacos utilizados na prática clínica são moléculas orgânicas de peso molecular relativamente baixo que podem ser ácidos fracos ou bases fracas. Eles ionizam-se em função do pH do meio (JAMBHEKAR; BREEN, 2009; STORPIRTIS *et al.*, 2011). É na forma não ionizada, mais lipossolúvel, que um fármaco atravessa com mais facilidade as membranas. O pH local e a força do ácido ou da base determinará as concentrações relativas das formas carregadas e não carregadas e, por sua vez, a concentração da forma que permeia a membrana. Essa força é representada pelo pKa, definido como o valor de pH em que 50% das moléculas encontram-se na forma não ionizada (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

Uma vez na circulação, as moléculas do fármaco são transportadas na forma livre ou ligada a proteínas plasmáticas. É o fármaco livre que atravessa as membranas para atingir os locais de depósito, de metabolismo ou de ação (TOZER; ROWLAND; 2009). O processo de ligação de fármacos a proteínas é saturável. A extensão da ligação é geralmente expressa por: Fração não ligada (livre) ( $F_{nL}$ ) =  $[C]_{nL} / [C]_T$ . Em que:  $[C]_{nL}$  = concentração do fármaco na forma não ligada (livre);  $[C]_T$  = concentração total do fármaco.



A fração não ligada é estabelecida de acordo com três fatores: afinidade do fármaco em relação à proteína, concentração da proteína e concentração do fármaco relativa à concentração da proteína. Enquanto a saturação da ligação fármaco-albumina raramente ocorre, devido à alta concentração da albumina no plasma, a saturação da ligação da alfa-1 glicoproteína ácida com certos fármacos em concentrações consideradas terapêuticas pode acontecer, uma vez que esta apresenta concentração sérica relativamente baixa (BIRKETT, 2002).

Vale destacar que a ligação do fármaco a uma determinada proteína é uma característica intrínseca à molécula do fármaco. Dessa forma, um fármaco que apresenta alta porcentagem de ligação, a exemplo da ropivacaína (94%), sempre apresentará esta propriedade, a menos que uma condição patológica esteja presente e modifique essa característica. Em vista disso, para saber se existe alguma condição na qual a ligação é alterada, torna-se importante considerar as concentrações livres (STORPIRTIS *et al.*, 2011; TOZER; ROWLAND; 2009).

### **1.9 Toxicidade sistêmica por anestésico local**

Além de cessar a condução nervosa periférica, os ALs interferem na função de todos os órgãos em que há condução ou transmissão de impulsos nervosos. Possuem efeitos importantes no sistema nervoso central (SNC), nos gânglios autônomos, na junção neuromuscular e na musculatura. A toxicidade ocorre quando os limiares dos níveis plasmáticos são excedidos, o que pode ocorrer com injeção arterial ou venosa direta não intencional ou absorção sistêmica de um grande volume de AL extravascular (ASHER, 2013; MULROY, 2002). Vale ressaltar que quando os anestésicos locais são administrados em locais periféricos, as reações tóxicas sistêmicas ocorrem com menor frequência (FACCENDA; FIINUCANE, 2001).

Os sinais e sintomas de intoxicação pelo AL dependem não apenas da sua concentração plasmática, mas também da velocidade com que se estabelece essa concentração na circulação. Como o SNC é mais sensível à toxicidade dos ALs do que o sistema cardiovascular, as reações tóxicas se manifestam por um espectro crescente de sintomas neurológicos à medida que as concentrações sanguíneas aumentam. Os primeiros sintomas frequentemente descritos são zumbidos nos

ouvidos, gosto metálico na boca ou formigamento perioral, sugerindo alguma forma de excitação do sistema nervoso central. Na sequência, com o aumento da concentração plasmática, há progressão para tremores, espasmos motores na periferia e evolução para o estado de mal epiléptico, em decorrência do bloqueio preferencial dos neurônios corticais inibitórios. Na sequência, as vias excitatórias também são bloqueadas, resultando em depressão generalizada do SNC com hipoventilação, coma e, eventualmente, parada respiratória (MULROY, 2002; ZINK; GRAF, 2008).

Já a toxicidade cardiovascular dos anestésicos locais ocorre tipicamente em concentrações sistêmicas mais altas do que aquelas nas quais os efeitos no SNC são produzidos. O principal local de ação dos ALs no sistema cardiovascular é o miocárdio, onde ocorrem diminuição da excitabilidade elétrica, da taxa de condução e da força de contração, resultando em depressão miocárdica direta, arritmia, hipotensão e condução prolongada, finalizando com colapso cardiovascular total. O sistema cardiovascular é menos frequentemente acometido que o SNC, mas quando acometido, seu tratamento é mais difícil (COX; DURIEUX; MARCUS, 2003; ZINK; GRAF, 2008).

Através de um pronto atendimento, com medidas vigorosas de ventilação, oxigenação, suporte cardiovascular e correção da acidose pode se obter o êxito na recuperação de um paciente que apresentou um quadro agudo e grave de intoxicação por AL (MANICA, 2018, p. 755).

Há vários fatores de risco que estão associados ao fármaco utilizado e à técnica de administração. Com o objetivo de reduzir as complicações, a utilização de uma dose restritiva de AL e o auxílio do ultrassom na realização de determinada técnica de anestesia regional são peças-chave para atenuar o risco de TSAL (EL-BOGHADLY; PAWA; CHIN, 2018). Se a administração de AL em *bolus* em determinados espaços já traz alguns riscos, a administração contínua, para prevenir a dor, deve ser feita de maneira extremamente cuidadosa. O objetivo deste trabalho está nesta linha de cuidado, pois avaliar-se-á a concentração plasmática da ropivacaína após administração em *bolus* e durante as primeiras 24 horas de pós-operatório, quando os pacientes receberão infusão contínua via cateter deste fármaco.

A hipótese inicial para este estudo é que o BPES apresentaria um pico de concentração plasmática (Cmax) de ropivacaína menor em comparação com o BPVT,

sendo, então, considerado um bloqueio mais seguro no quesito toxicidade. Esse pressuposto baseia-se no fato de que o BPES é um bloqueio realizado abaixo de uma fáscia muscular e o BPVT, como o nome sugere, no espaço paravertebral torácico (EPVT), onde estão contidos vasos intercostais (KARMAKAR, 2001), com conseqüente maior absorção do anestésico local. Diante das diversas comprovações científicas, por apresentar eficácia analgésica comprovada, método guiado por USG e menores riscos de complicações, o BPVT foi considerado grupo controle neste estudo.

# **OBJETIVOS**

## 2 OBJETIVOS

2.1. Primário – Mensurar a concentração plasmática arterial de ropivacaína, mediante *bolus* e infusão contínua desse AL via cateter nas primeiras 24 horas, após BPES e BPVT, em pacientes submetidos a cirurgias pulmonares por VATS.

2.2. Secundário – Analisar comparativamente entre os BPES e BPVT os seguintes dados farmacocinéticos: a maior média das concentrações plasmáticas arteriais de ropivacaína total, o tempo de pico da média, a média das concentrações plasmáticas máximas individuais em cada grupo e avaliar a homogeneidade na população em termos de proteinemia, por meio da quantificação da concentração plasmática arterial de ropivacaína não ligada em um dos tempos.

# **CASUÍSTICA E MÉTODO**

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **3.1 Atendimento às normas éticas**

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), sendo registrado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP) sob a numeração CAAE – 02147818.9.2001.5440. Ademais, também foi registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), com aprovação em agosto de 2019 sob *Universal Trial Number* U1111-1255-7258.

#### **3.2 Desenho do estudo**

Ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado e com dois braços paralelos: BPES e BPVT

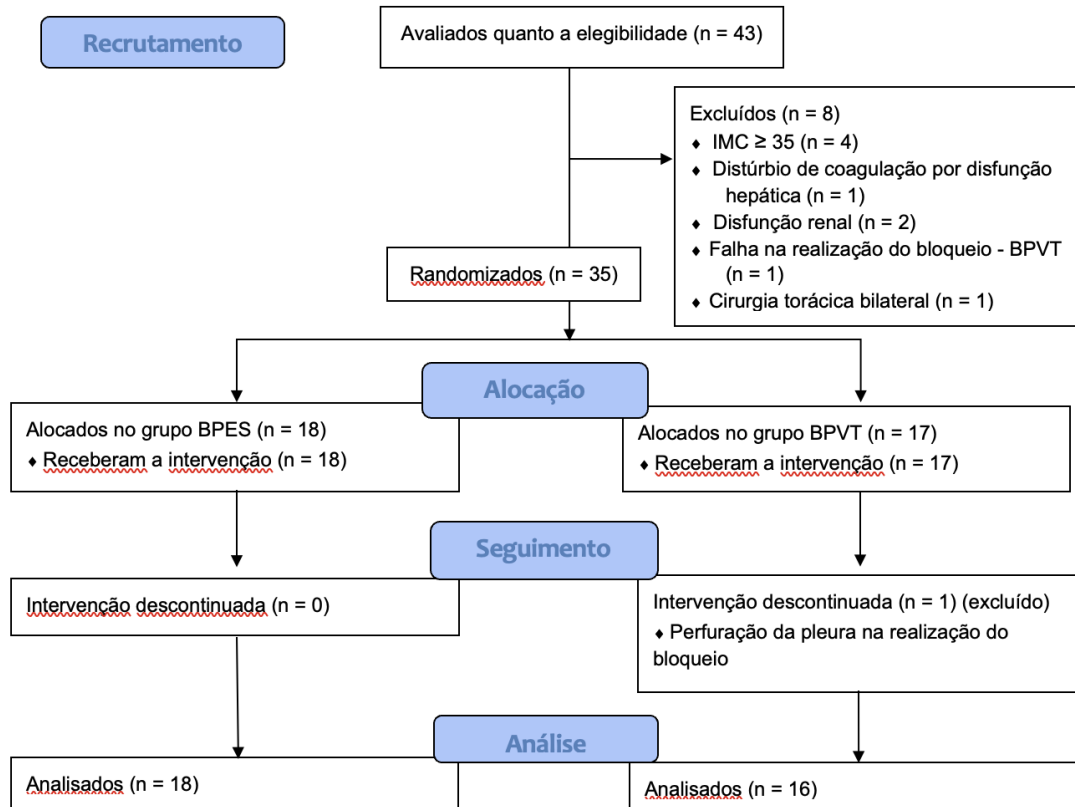
#### **3.3 Características da população**

##### **3.3.1 População do estudo**

Como mostra o fluxograma da Figura 1, foram avaliados quanto a elegibilidade um total de quarenta e três pacientes submetidos a VATS no Serviço de Cirurgia Torácica do HCFMRP, de setembro de 2019 a janeiro de 2021, dos quais oito foram removidos por apresentarem critérios de exclusão durante recrutamento e trinta e cinco foram randomizados, dezoito no grupo BPES e dezessete no grupo BPVT. Após alocação dos pacientes, um foi excluído devido a perfuração pleural durante

posicionamento da agulha no EPVT – grupo BPVT e, assim, trinta e quatro foram acompanhados e avaliados na análise estatística. Não houve recusa de participação no estudo por nenhum paciente.

**Figura 1** – Fluxograma do processo de recrutamento de participantes, Critérios de inclusão, exclusão do estudo e seleção de pacientes, conforme modelo CONSORT (MOHER et al., 2012).



Fonte: próprio autor.

### 3.3.2 Local do estudo

A coleta de dados foi realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP). As análises farmacocinéticas foram realizadas no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob a responsabilidade da Professora Doutora Vera Lúcia Lanchote.



### 3.3.3 Critérios de inclusão

1. Pacientes ASA I a ASA IV
2. Homens e mulheres com idade superior a 18 anos
3. Submissão a cirurgias pulmonares unilaterais por videotoracoscopia
4. Aceitar a participação no estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

### 3.3.4 Critérios de exclusão

1. Contraindicações para a anestesia regional
  - a. Infecção no sítio de punção
  - b. Deformidade anatômica grave
  - c. Alergia ao anestésico local
  - d. Distúrbio da coagulação (INR > 1,4 ou uso de medicações anticoagulantes e contagem de plaquetas menor que 100.000/mm<sup>3</sup>)
  - e. Índice de massa corpórea  $\geq 35$
2. Falha na realização do bloqueio ou locação do cateter
3. Disfunção renal (Clearance de creatinina < 30 mL/min)
4. Disfunção hepática (diagnóstico de cirrose hepática)
5. Cirurgias torácicas bilaterais

### 3.4 Formação dos grupos

#### 3.4.1 Randomização e Cegamento

Na noite anterior ao procedimento cirúrgico, em leito de enfermaria, o participante foi esclarecido acerca do protocolo de pesquisa, os bloqueios aos quais poderiam ser submetidos (incluindo benefícios e riscos) e todo o seguimento do estudo. Foi entregue a cada paciente o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), abrangente e informativo, e foi dado um tempo (mínimo de 10 minutos) para estudá-lo. Os participantes foram informados de que sua participação no estudo é inteiramente voluntária e que teriam a oportunidade de desistir do estudo a qualquer momento e que isso não afetaria a qualidade dos cuidados que receberiam. Subsequentemente, um membro da equipe de pesquisa obteve o consentimento informado por escrito dos participantes que concordaram com o processo. Aqueles que concordaram em participar foram alocados, de forma randomizada, em um dos grupos do estudo. A alocação foi feita com randomização em bloco de 10 pacientes, em uma razão de 1:1, por meio de uma lista computadorizada predeterminada por sorteio, de maneira que o operador da intervenção só tomava conhecimento do grupo em que o participante foi alocado imediatamente antes do paciente ser admitido na sala de cirurgia. Apenas os responsáveis pela realização do bloqueio tinham acesso à tabela de randomização. Todos os pacientes foram mantidos cegos quanto a técnica de anestesia regional recebida, uma vez que receberam a intervenção após terem sido colocados sob anestesia geral. Todas as avaliações pós coletas também foram realizadas por avaliadores cegos quanto à técnica de anestesia regional realizada.

### 3.5 Realização dos bloqueios

#### 3.5.1 Anestesia Geral

No momento da admissão na sala de cirurgia, os pacientes foram submetidos à anestesia geral com monitorização padrão (cardioscopia, pressão arterial não invasiva, temperatura e oximetria de pulso). Na indução anestésica foi padronizado o uso exclusivo de remifentanil como opioide (0,3 µg/Kg/min), propofol em bomba de infusão alvo controlada (4 µg/mL) e rocurônio (0,6 – 1 mg/Kg). Após, o paciente era intubado com tubo endobronquial de duplo lúmen. O posicionamento correto do tubo era testado por meio de ausculta pulmonar após insuflação de ambos os pulmões e teste de ventilação monopulmonar. Na sequência, a artéria radial contralateral ao lado da cirurgia proposta foi puncionada com um cateter 20 G e instalou-se um transdutor para medida contínua da pressão arterial por meio invasivo (PAI). As amostras de sangue para estudo farmacocinético foram coletadas desta artéria. A manutenção da anestesia foi feita com sevoflurano em valores entre 1,0 e 2,0 de concentração alveolar mínima (CAM) associado a remifentanil (0,05 – 0,2 µg/Kg/min), na dependência da necessidade analgésica intraoperatória. Foram utilizados medicamentos adjuvantes intravenosos padronizados durante o ato anestésico: cetoprofeno (100 mg) antes da incisão cirúrgica, dipirona (2 g) e ondansendrona (8 mg) após o término do procedimento cirúrgico e sugamadex (200 mg) antes da extubação traqueal, exceto nos pacientes com histórico de alergia a estas medicações.

#### 3.5.2 Anestesia Regional

Após a indução anestésica os pacientes foram posicionados em decúbito lateral, de acordo com o lado a ser operado, e, antes da incisão cirúrgica, a técnica de anestesia regional contínua de cada grupo foi realizada:

- Grupo BPES: Paciente em decúbito lateral, recebeu assepsia em hemitórax com iodopovidona (solução antisséptica tópica). O transdutor linear de alta frequência foi colocado em uma capa estéril e, então foi realizado escaneamento do processo transversal da quinta vertebra torácica (T5) com o probe do ultrassom posicionado longitudinalmente para visualização das estruturas anatômicas em orientação parassagital, para identificação do plano anatômico entre o grupo muscular eretor da espinha e o processo transversal. Em seguida foi inserida agulha de Tuohy Epidural 17G lentamente sob visão ultrassonográfica (técnica em plano – agulha introduzida paralelamente ao probe) até o contato com o processo transversal, avançada em direção caudal-cranial. Após confirmação do agulhamento no plano do BPES com pequenas alíquotas de 1 a 2 ml de solução fisiológica e visualização de deslocamento posterior da fáscia do grupo muscular eretor da espinha, foi realizada infusão de 0,4 mL/kg de ropivacaína a 0,5%. Após *bolus* de AL, foi introduzido o cateter epidural de nylon 18 G para infiltração contínua de 0,1 mL/kg/h de ropivacaína a 0,2% após o término da cirurgia. Ao remover a agulha, o posicionamento adequado do cateter foi confirmado com infusão de alíquotas de 1 a 2 mL de solução salina e confirmação ultrassonográfica da dispersão no plano adequado.

- Grupo BPVT: Paciente em decúbito lateral, recebeu assepsia em hemitórax com iodopovidona (solução antisséptica tópica). O transdutor linear de alta frequência foi colocado em uma capa estéril e, então foi realizado escaneamento do processo transversal de T5 com o probe do ultrassom posicionado longitudinalmente para visualização das estruturas anatômicas em orientação parassagital para identificação do EPVT. Em seguida, foi inserida agulha de Tuohy Epidural 17G lentamente sob visão ultrassonográfica (técnica em plano – agulha é introduzida paralelamente ao probe), avançada em direção cranio-caudal. Após confirmação do agulhamento no espaço paravertebral com pequenas alíquotas de 1 a 2 ml de solução fisiológica e visualização de deslocamento ventral (anterior) da pleura parietal, foi realizada infusão de 0,4 mL/kg de ropivacaína a 0,5%. Após *bolus* de AL, foi introduzido o cateter epidural de nylon 18 G para infiltração contínua de 0,1 mL/kg/h de ropivacaína a 0,2% após o término da cirurgia. Ao remover a agulha, o posicionamento adequado do cateter foi confirmado com infusão de alíquotas de 1 a 2 mL de solução salina e confirmação ultrassonográfica da dispersão no plano adequado.

Os bloqueios foram realizados por um único anestesista padronizado da equipe de cirurgia torácica, com ampla expertise nas técnicas de anestesia regional do estudo.

Para todos os cálculos, foi utilizado o peso ideal (PAI; PALOUCCECEK, 2000), calculado através da fórmula:

- Peso ideal para homens =  $50 \text{ kg} + [(altura \text{ em cm} - 152.4) \times 0,91]$
- Peso ideal para mulheres =  $45,5 \text{ kg} + [(altura \text{ em cm} - 152.4) \times 0,91]$

### **3.6 Coleta, preparação e armazenamento das amostras**

Para avaliar as concentrações plasmáticas de ropivacaína, amostras de sangue arterial de 2,0 mL foram simultaneamente obtidas da cânula arterial em intervalos pré-determinados: 1; 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 25; 30 minutos, pelo técnico responsável que estava presente na sala cirúrgica, imediatamente após término da injeção em *bolus* da ropivacaína, que durava entre 20 e 30 segundos (realizada o mais rápido possível, respeitando os padrões de segurança da boa prática clínica). Outra amostra era colhida 24 horas após o início da infusão contínua do AL.

As coletas das amostras de sangue foram realizadas por um técnico de laboratório treinado previamente. As amostras de sangue foram coletadas em tubos de heparina pré-etiquetados e imediatamente centrifugadas a 3500 rpm por 10 min, em seguida, o plasma era pipetado e transferido para criotubos, sendo, então, armazenados em freezer a 80 graus Celsius negativos, até a medição da concentração plasmática total e livre de ropivacaína em uma data posterior.

### **3.7 Análise da concentração da ropivacaína no plasma**

#### **3.7.1 Soluções padrão, reagentes e solventes**

A solução estoque de ropivacaína (hidrocloridrato de ropivacaína 98,2%, Santa Cruz Biotechnology, Texas, EUA) foi preparada na concentração de 400 µg/mL de metanol, a qual foi diluída para a obtenção das soluções de trabalho nas concentrações de 0,01 a 10 µg/mL de metanol (para análise de plasma) e nas concentrações de 1 a 400 ng/mL de metanol (para análise do ultrafiltrado de plasma). A solução de ropivacaína-d7 (hidrocloridrato de ropivacaína-d7 98%, Toronto Research Chemicals, Toronto, Canadá), utilizada como padrão interno (PI), foi preparada na concentração de 1000 µg/mL de metanol e, posteriormente, diluída para 1000 e 100 ng/mL de metanol. Todas as soluções padrão foram armazenadas a 20 graus Celsius negativos.

Para a validação da análise da concentração de ropivacaína em plasma foram preparadas amostras de controle de qualidade (CQ) em plasma branco (plasma obtido de voluntários sadios e não tratados com medicamentos; Hemocentro – FMRP-USP) nas seguintes concentrações: 0,01 µg/mL (limite inferior de quantificação – CQLIQ); 0,02 µg/mL (baixa concentração – CQB); 5 µg/mL (média concentração – CQM); 8 µg/mL (alta concentração – CQA) e 20 µg/mL (diluição – CQD). Antes do início das análises, as amostras de CQD foram diluídas em plasma branco na proporção 1:10 (v/v). Para a validação da análise da ropivacaína em ultrafiltrado de plasma foram preparadas amostras de CQ em ultrafiltrado de plasma nas seguintes concentrações: 1 ng/mL (CQLIQ); 2 ng/mL (CQB); 200 ng/mL (CQM); 320 ng/mL (CQA) e 1000 ng/mL (CQD). Antes do início das análises, as amostras de CQD foram diluídas em ultrafiltrado de plasma na proporção 1:10 (v/v). Todos os CQ foram armazenados a 80 graus Celsius negativos.

O ultrafiltrado de plasma (UF) foi obtido utilizando alíquotas de plasma branco adicionadas de tampão fosfato de sódio (0,1 M, pH 7,4) na proporção de 1:1 (v/v). Após agitação em vórtex, alíquotas de 1 mL da mistura de plasma e tampão fosfato de sódio foram transferidas para dispositivos de ultracentrifugação Centrifree® (Ultracel® PL Regenerated cellulose, 30.000 MWCO; Merck Millipore Ltd, Carrigtwohill, Irlanda) e centrifugadas a 2000 × g à 37 °C por 20 minutos em centrífuga com rotor de eixo fixo (ângulo de 36 graus) (Centrifuga Refrigerada de Bancada, Novatecnica, modelo NT 825, Piracicaba, Brasil).

Foram utilizados os solventes metanol e acetonitrila (J. T. Baker, Phillipsburg, NJ, EUA, grau cromatográfico) e os reagentes ácido fórmico (J. T. Baker, grau PA),

formiato de amônio (Acros Organics, New Jersey, EUA, grau PA), fosfato de sódio bibásico e fosfato de sódio monobásico (ambos da LabSynth, Diadema, SP, grau PA). A água utilizada foi purificada pelo sistema Milli-Q Plus® (Millipore, Bedford, MA, EUA).

### 3.7.2 Condições cromatográficas e instrumentação

O método de análise da ropivacaína em plasma e em UF foi desenvolvido e validado empregando o sistema de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao espectrômetro de massas (LC-MS/MS), constituído por bomba quaternária, injetor automático, forno de coluna (sistema Alliance Waters, modelo e2695) e espectrômetro de massas triplo quadrupolo Quattro Micro™ (Micromass). Todos os componentes foram adquiridos da Waters Corporation (Milford, MA, EUA).

A separação cromatográfica da ropivacaína e do PI foi obtida em coluna de fase reversa LiChrospher® 60 RP-Select B (Merck, Darmstadt, Alemanha), com partículas de 5 µm (125 × 4,6 mm), protegida por pré-coluna LiChrospher® 60-RP-Select B, 5 µm, 4 × 4 mm (Merck, Darmstadt, Alemanha) e mantidas a 25 °C. A fase móvel foi constituída pela mistura metanol:acetonitrila:água (50:40:10, v/v/v), contendo 0,2% de ácido fórmico e 10mM de formiato de amônio, na vazão de 0,6 mL/min, em eluição isocrática.

As análises foram executadas no modo íon positivo. A voltagem do capilar foi de 3,2 kV e as temperaturas da fonte e de dessolvatação foram mantidas a 120 e 300 °C, respectivamente. A voltagem do cone foi mantida em 15V e a energia de colisão foi de 20 eV para a ropivacaína e o PI. Foram monitoradas as transições 275>126 para a ropivacaína e 282>133 para o PI. As análises foram realizadas no modo MRM (Monitoramento de Reações Múltiplas) e a aquisição de dados e a quantificação da ropivacaína nas amostras foram realizadas utilizando o programa MassLynx® versão 4.1 (Micromass, Manchester, Reino Unido).

### 3.7.3 Procedimento de preparo das amostras

Para a determinação da concentração de ropivacaína em plasma, alíquotas de 25 µL de plasma foram enriquecidas com 25 µL da solução de PI (ropivacaína-d7, 1000 ng/mL de metanol) e precipitadas com 1 mL de fase móvel. Após agitação por 10 segundos, as amostras foram centrifugadas durante 15 minutos à 4 °C e 21500 × g (Centrífuga Refrigerada Hitachi, modelo CT 15RE, Hitachinaka - Ibaraki, Japão) e 150 µL foram transferidos para *inserts*, sendo 10 µL cromatografados.

Para a determinação da concentração de ropivacaína em ultrafiltrado de plasma, alíquotas de 200 µL de plasma acrescidas de 200 µL de tampão fosfato de sódio (0,1 M, pH 7,4) foram agitadas em vórtex e transferidas para os dispositivos de ultracentrifugação Centrifree® e centrifugadas a 2000 × g à 37 °C por 20 minutos para a obtenção do UF. Posteriormente, 25 µL do UF foram adicionados de 25 µL da solução de PI (ropivacaína-d7, 100 ng/mL de metanol) e 200 µL de fase móvel. Após agitação por 5 segundos, 150 µL foram transferidos para *inserts*, sendo 30 µL cromatografados.

#### 3.7.4 Validação do método analítico

O método foi validado de acordo com as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC nº 27, de 17 de maio de 2012 para validação de métodos bioanalíticos (BRASIL, 2021).

Para a avaliação da seletividade foram analisadas amostras de plasma e UF obtidas de seis fontes distintas, sendo quatro normais, uma lipêmica e uma hemolisada. Os resultados foram comparados àqueles obtidos de amostras processadas do limite inferior de quantificação (LIQ = 0,01 µg/mL de plasma e 1 ng/mL de UF).

O método é considerado seletivo quando as amostras de plasma ou UF branco não apresentarem picos interferentes próximos ao tempo de retenção dos analitos. Caso apresentem picos interferentes, suas respostas devem ser inferiores a 20% da resposta do analito nas amostras do LIQ e inferiores a 5% da resposta do PI.

Para avaliação do efeito residual, as mesmas amostras de plasma branco e UF branco foram analisadas três vezes, sendo uma antes e duas logo após a injeção de uma amostra processada do limite superior de quantificação (LSQ = 10 µg/mL de



plasma e 400 ng/mL de UF). Os resultados foram comparados àqueles obtidos de amostras processadas do LIQ.

O efeito residual é considerado ausente quando as amostras de plasma ou UF branco processadas e analisadas após o LSQ não apresentarem picos interferentes nos mesmos tempos de retenção dos analitos. Caso apresentem picos interferentes próximos ao tempo de retenção dos analitos, suas respostas devem ser inferiores a 20% da resposta do analito nas amostras do LIQ e inferiores a 5% da resposta do PI.

O efeito matriz foi avaliado utilizando-se 8 amostras distintas de plasma branco e de UF branco, sendo 4 normais, 2 hemolisados e 2 lipêmicos. Os plasmas e UF foram processados de acordo com procedimento de preparo das amostras. Após a etapa de centrifugação, os sobrenadantes coletados foram acrescidos das soluções de PI (1000 ng/mL para amostras de plasma ou 100 ng/mL para amostras de UF) e de ropivacaína nas mesmas concentrações das amostras de CQB (0,02 µg/mL de plasma e 2 ng/mL de UF) e CQA (8 µg/mL de plasma e 360 ng/mL de UF). Para cada amostra foi calculado o fator de matriz normalizado por PI (FMN), conforme a equação a seguir:

$$FMN = \frac{(\text{resposta do analito em matriz})/(\text{resposta do PI em matriz})}{(\text{resposta do analito em solução})/(\text{resposta do PI em solução})}$$

Os resultados da avaliação do efeito matriz foram apresentados como coeficiente de variação (CV%) incluindo todos os FMN calculados. O efeito matriz é considerado ausente quando o CV relativo a todas as amostras de plasma ou UF for igual ou inferior a 15%.

A linearidade foi avaliada em triplicata utilizando alíquotas de 25 µL de plasma ou UF branco enriquecidas com 25 µL de cada solução padrão de trabalho contendo ropivacaína e 25 µL de solução do PI e submetidas ao processo de preparo das amostras. Foram avaliadas amostras em diferentes concentrações de ropivacaína, construídas no intervalo de 0,01 a 10 (0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1; 2; 5; 8 e 10) µg/mL de plasma e no intervalo de 1 a 400 (1; 2; 4; 10; 20; 40; 100; 200; 360 e 400) ng/mL de UF.

As equações de regressão linear e os coeficientes de correlação linear ( $r$ ) ou de determinação ( $r^2$ ) foram obtidos das razões das áreas dos picos da ropivacaína

divididos pela área dos picos do PI, plotadas em função das respectivas concentrações em plasma ou em UF. O método é considerado linear quando apresentar  $r$  maior ou igual a 0,98 e desvios iguais ou inferiores a 15%, exceto para o LIQ, cujos desvios devem ser iguais ou inferiores a 20%.

A precisão e a exatidão dos métodos analíticos foram avaliadas utilizando cinco replicatas das amostras de CQLIQ, CQB, CQM, CQA e CQD analisadas em uma única corrida analítica (intracorrída) e em três corridas analíticas distintas (intercorridas), em dias consecutivos.

Os resultados de precisão e exatidão foram apresentados respectivamente como coeficiente de variação e Erro Padrão Relativo (EPR) incluindo todos os dados obtidos.

$$EPR = \frac{\text{Concentração média experimental} - \text{Concentração nominal}}{\text{Concentração nominal}} \times 100$$

O método é considerado preciso e exato quando o CV e o EPR apresentarem valores iguais ou inferiores a 15%, exceto para o LIQ, cujos desvios devem ser iguais ou inferiores a 20%.

Os testes para a avaliar a estabilidade da ropivacaína em plasma ou UF foram conduzidos em cinco replicatas de CQB (0,02 µg/mL de plasma e 2 ng/mL de UF) e CQA (8 µg/mL de plasma e 360 ng/mL de UF).

Para a avaliação da estabilidade de curta duração as amostras CQB e CQA foram mantidas a temperatura ambiente por 4 horas e, posteriormente, processadas e analisadas. Para a avaliação da estabilidade pós-processamento, as amostras processadas foram mantidas no injetor automático mantido a 15 °C por um período de 24 horas e, posteriormente, cromatografadas.

A estabilidade das amostras de CQA e CQB preparadas em plasma também foram avaliadas após 3 ciclos de congelamento e descongelamento. As replicatas de CQA e CQB foram congeladas a 80 graus Celsius negativos durante 24 horas e, posteriormente, foram descongeladas à temperatura ambiente e congeladas novamente a 80 graus Celsius negativos por 24 horas. Esse processo foi repetido até o terceiro ciclo de congelamento e descongelamento, quando os CQ foram processados e analisados.

Os resultados dos estudos de avaliação da estabilidade foram apresentados como porcentagem de desvio em relação aos valores nominais, incluindo todas as amostras analisadas. A estabilidade é garantida quando apresentar desvios menores ou iguais a 15%.

Para o método de análise da ropivacaína em ultrafiltrado de plasma também foi avaliado o teste de ligação não específica (*nonspecific binding* - NSB) à membrana do dispositivo de ultrafiltração. Alíquotas de 400 µL das soluções de ropivacaína nas concentrações de 2 e 320 ng/mL de tampão fosfato de sódio (0,1M, pH 7,4) foram submetidas ao procedimento de ultrafiltração descrito no procedimento de preparo de amostras. As respostas obtidas das amostras ultrafiltradas foram comparadas às respostas das amostras não filtradas e os resultados foram apresentados como EPR, conforme a equação:

$$\text{EPR} = \frac{\text{Média do ultrafiltrado} - \text{Média do não filtrado}}{\text{Média do não filtrado}} \times 100$$

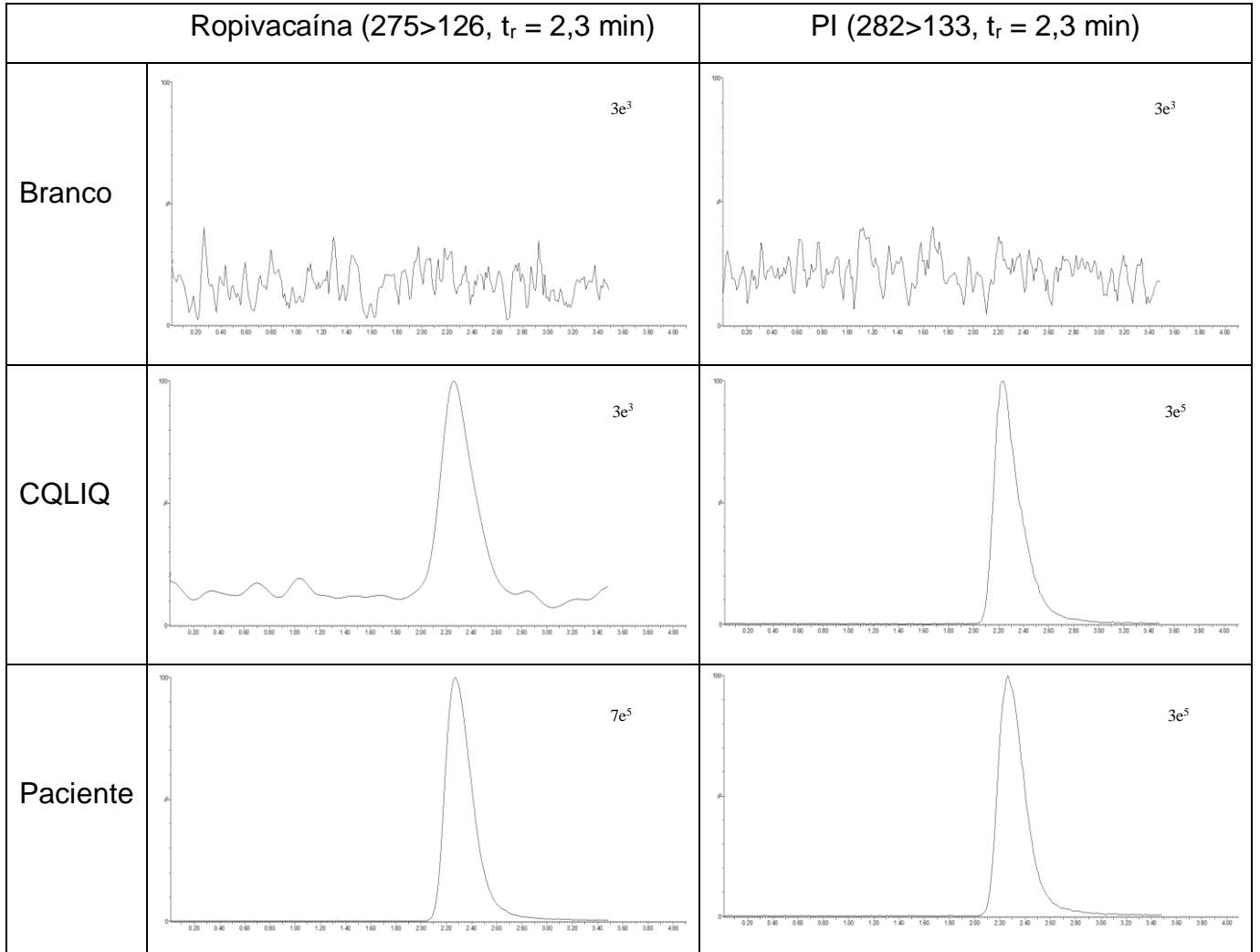
Os resultados são considerados adequados para valores de EPR dentro do intervalo de  $\pm 15\%$ .

As Figuras 2 e 3 apresentam os cromatogramas referentes às amostras processadas de plasma branco, UF branco, CQLIQ e amostra de paciente. Não foram observados picos interferentes próximos ao tempo de retenção da ropivacaína e do PI.

Os limites de confiança do método de análise da ropivacaína em plasma e em UF empregando LC-MS/MS estão apresentados na Tabela 1. Os resultados indicam que o efeito matriz na ionização da ropivacaína e do PI é praticamente inexistente. Os estudos de precisão e exatidão apresentaram coeficientes de variação e erro padrão relativo menores que 9%.

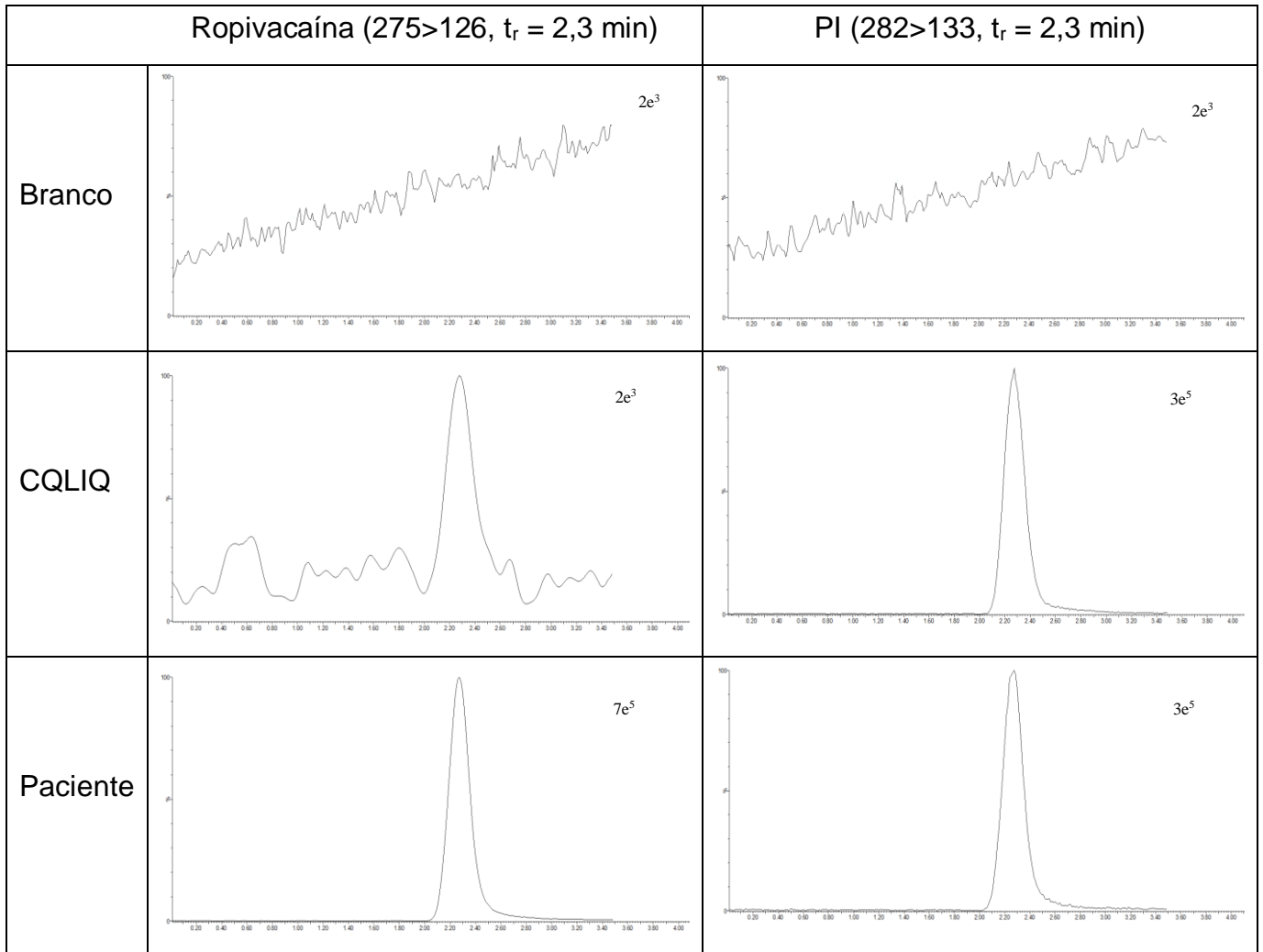
Os valores de porcentagem de desvio obtidos nos resultados de estabilidade após 3 ciclos de congelamento e descongelamento para amostras de plasma (-80 °C até 25 °C), pós processamento (12 °C durante 24 horas) e à temperatura ambiente (25 °C durante 4 horas) para amostras de plasma e UF foram inferiores a 15%, indicando que a ropivacaína permaneceu estável nas condições avaliadas (Tabela 1).

**Figura 2.** Cromatogramas da ropivacaína e da ropivacaína-d7 (Padrão interno - PI) referentes à análise das amostras plasma branco, controle de qualidade na concentração do limite de quantificação (CQLIQ, 0,01 µg de ropivacaína/mL de plasma), amostra de paciente coletada após 30 min da administração de ropivacaína



Fonte: próprio autor

**Figura 3.** Cromatogramas da ropivacaína e da ropivacaína-d7 (Padrão interno - PI) referentes à análise das amostras ultrafiltrado de plasma branco, controle de qualidade na concentração do limite de quantificação (CQLIQ, 1 ng de ropivacaína/mL de ultrafiltrado de plasma), amostra de plasma do paciente, coletada após 30 min da administração de ropivacaína, analisada após o procedimento de ultrafiltração.



Fonte: próprio autor.

Tabela 1: Limites de confiança do método de análise da ropivacaína em plasma e em ultrafiltrado de plasma por LC-MS/MS.

	Plasma		Ultrafiltrado de plasma	
<b>FMN média (CV%)</b>	1,01 (5,38)		0,96 (4,91)	
<b>Linearidade</b>	0,01 a 10 µg/mL		1 a 400 ng/mL	
Equação da reta	0,637208 x + 0,00467752		0,00462253 x + 0,000952067	
( $r^2$ )	0,997340		0,994541	
<b>Precisão Exatidão Intra-ensaio (n=5)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>EPR (%)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>EPR (%)</b>
CQLIQ	8,54	-2,00	9,51	-4,60
CQB	2,21	1,00	10,25	-2,30
CQM	2,35	-0,89	1,35	-1,92
CQA	1,45	-4,17	0,89	-2,86
CQD (1:10)	3,34	-1,49	2,04	-1,69
<b>Precisão Exatidão Interensaios (n=5 em 3 dias distintos)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>EPR (%)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>EPR (%)</b>
CQLIQ	7,68	-4,00	9,92	-3,59
CQB	4,55	0,67	9,13	2,35
CQM	2,44	-0,57	3,29	2,10
CQA	1,03	-3,66	3,79	2,25
CQD (1:10)	3,30	-1,97	2,49	-1,01
<b>Estabilidades (n=5)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>EPR (%)</b>	<b>CV (%)</b>	<b>EPR (%)</b>
Curta duração (25 °C, 4 h)				
CQB	2,15	4,00	12,91	3,25
CQA	0,82	-3,01	1,10	7,41
Pós processamento (15 °C, 24h)				
CQB	3,21	10,00	9,02	5,30
CQA	0,53	-4,90	1,61	4,89
Ciclos congelamento (-80 a 25 °C)				
CQB	5,59	3,33	-	-
CQA	2,39	-5,65	-	-
<b>Teste de ligação inespecífica à membrana do dispositivo de ultrafiltração</b>				
	<b>não filtrado (CV%)</b>	<b>ultrafiltrado (CV%)</b>	<b>EPR (%)</b>	
CQB	9,43	6,13	-2,67	
CQA	2,14	1,58	-0,47	

### 3.8 Cálculo amostral

A estimativa do tamanho da amostra foi baseada no estudo de Karmakar *et al.* (2005) no qual o nível arterial total de ropivacaína mais alto observado após bloqueio paravertebral torácico com 2 mg/kg de ropivacaína foi de 2,47 µg/mL (desvio-padrão de 0,5 µg/mL) em 7,5 min. Para bloqueios do plano eretor da espinha, hipotetizamos pico de concentrações plasmáticas médias 10% inferiores, ou seja 2,22 µg/mL. Usando análise bicaudal, erro tipo 1 (alfa) de 0,05 e um poder de teste (erro tipo 2) de 0,8, o tamanho total da amostra foi de 34 pacientes.

### 3.9 Armazenamento dos dados

Os dados foram inseridos em um banco de dados eletrônico (planilha do Programa Excell) e posteriormente analisados através de programa estatístico SPSS e MedCalc (ALFERES; KENNY, 2009; SCHOONJANS *et al.*, 1995).

### 3.10 Análises dos resultados

Foram descritas as características qualitativas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a associação com os grupos com uso de teste qui-quadrado. As medidas quantitativas foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio-padrão e mediana) e comparadas entre os grupos com uso do teste t-Student. Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar o padrão de distribuição das variáveis numéricas contínuas. Todos os testes estatísticos foram bicaudais. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

# **RESULTADOS**



## 4 RESULTADOS

As características físicas e demográficas dos pacientes, os tipos de procedimentos realizados e a quantidade de ropivacaína administrada estão demonstrados nas tabelas 2, 3 e 4. Após recrutamento, alocação e seguimento, foram analisados 34 pacientes que se distribuíram de forma homogênea. Em ambos os grupos, a média de idade foi de 51 anos e obteve-se a mesma proporção entre homens e mulheres. Ao classificarmos os pacientes de acordo com o estado físico, segundo a ASA (American Society of Anesthesiologists), observaram-se proporções semelhantes entre os grupos.

Tabela 2 - Dados demográficos – idade, peso e IMC dos pacientes de ambos os grupos

Atributos	Grupos		Total (N = 34)	p	
	BPES (N = 18)	BPVT (N = 16)			
Idade	Média	51,2	51,8	51,5	0,837*
	DP	9,8	10,1	9,8	
	Mediana	52,5	55,5	53	
Peso real	Média	75,1	67,0	71,3	0,082*
	DP	17	6,4	13,6	
	Mediana	72,0	68,5	69,5	
Peso ideal	Média	63,4	60,0	61,8	0,229*
	Dp	8,4	7,7	8,1	
	Mediana	63,1	61,0	61,0	
IMC	Média	25,9	24,3	25,1	0,285*
	Dp	4,6	3,4	4,1	
	Mediana	25,8	24,2	24,5	

Teste t-Student\*; N= número de indivíduos nos grupos; DP = desvio-padrão, IMC= índice de massa corpórea; idade em anos, peso em Kg e IMC em Kg/m<sup>2</sup>. Fonte: próprio autor

Tabela 3 – Características quanto ao sexo, estado físico e tipo de cirurgia a qual o paciente foi submetido.

Atributos		Grupos		Total (N = 34)	p
		BPES (N = 18)	BPVT (N = 16)		
ASA	I	2 (11,1)	1 (6,3)	3 (8,8)	0,882**
	II	15 (83,3)	14 (87,5)	29 (85,5)	
	III	1 (5,6)	1 (6,3)	2 (5,9)	
Sexo	Masculino	9 (50)	8 (50)	17 (50)	1,000**
	Feminino	9 (50)	8 (50)	17 (50)	
Cirurgia	Tipo A	13 (72,3)	10 (62,6)	23 (67,6)	0,285**
	Tipo B	5 (27,8)	6 (37,5)	11 (32,4)	

Teste qui-quadrado\*\*, N = número de indivíduos nos grupos e porcentagem entre parênteses, Tipo A = segmentectomia, Tipo B = lobectomia. Fonte: próprio autor.

Tabela 4 Volume de ropivacaína (mL) administrada e dose de *bolus* administrada (mg)

Atributos		Grupos		Total (N = 34)	p
		BPES (N = 18)	BPVT (N = 16)		
Volume (mL)	Média	25,3	24,1	24,7	0,275*
	DP	3,4	2,9	24,7	
	Mediana	25	24,5	24,5	
Dose (mg)	Média	126,4	120,3	123,5	0,275*
	Dp	16,9	14,6	16,0	
	Mediana	125,0	122,5	122,5	

Teste t-Student\*; N= número de indivíduos nos grupos; DP = desvio padrão. Fonte: próprio autor

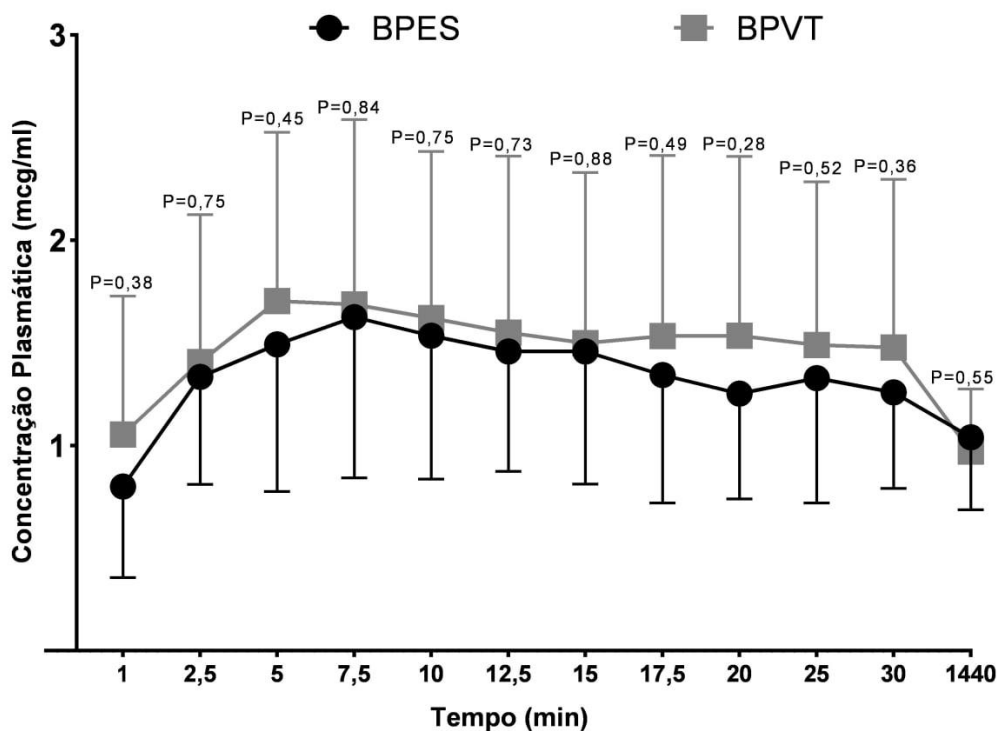
O curso temporal das médias das concentrações plasmáticas de ropivacaína total em cada um dos bloqueios é mostrado na Figura 4.

No grupo BPES, a maior média (DP) foi de 1,62 (0,75)  $\mu\text{g/ml}$ , e ocorreu no tempo de 7,5 min - tempo de pico das médias das concentrações plasmáticas. O maior Cmax de ropivacaína individual foi de 3,24  $\mu\text{g/mL}$ , no tempo também de 7,5 min. Já a média de todos os Cmax individuais avaliados foi de 1,87 (0,67)  $\mu\text{g/ml}$ .

No grupo BPVT, a maior média (DP) foi de 1,70 (0,79)  $\mu\text{g/ml}$  e verificada no tempo de 5 min, representando um valor muito próximo ao alcançado aos 7,5 min - 1,69  $\mu\text{g/ml}$ . O maior Cmax de ropivacaína individual foi de 3,32  $\mu\text{g/ml}$ , observado no tempo de 20 min. Já a média de todos os Cmax individuais analisados foi de 1,93 (0,84)  $\mu\text{g/ml}$ .

As concentrações médias (DP) de ropivacaína total coletadas no tempo de 1440 min (24 horas) foram de 1,04 (0,35)  $\mu\text{g/ml}$  no BPES e de 0,97 (0,30)  $\mu\text{g/mL}$  no BPVT. Todos os pacientes apresentaram concentrações inferiores a 2  $\mu\text{g/mL}$  após infusão contínua de ropivacaína a 0,2% via cateter.

**Figura 4** – Curso temporal da concentração plasmática de ropivacaína total nos grupos BPES ● e BPVT ◻. Os marcadores representam as médias das concentrações plasmáticas acompanhadas do desvio padrão e de p comparativo entre os bloqueios em cada um dos tempos. (Fonte: próprio autor)

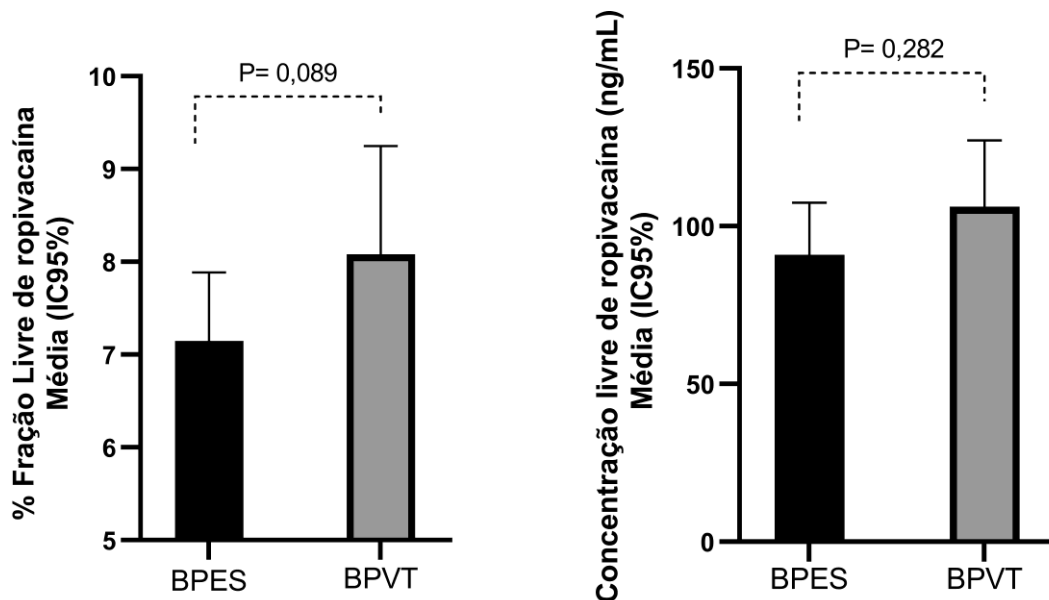


As médias das concentrações plasmáticas total da ropivacaína obtidas nos onze tempos pré-definidos após realização do bolus e após início da infusão contínua do AL não apresentaram diferença estatística significativa entre os dois bloqueios em nenhum dos tempos. (Figura 4)

Nenhuma reação adversa ou evidências clínicas de TSAL foram observadas pelos anestesiológicos no intraoperatório, ou referidas pelos pacientes após a extubação e seguimento após início da infusão contínua de AL via cateter.

No BPES, a concentração plasmática média de ropivacaína não ligada a proteína (livre) medida em 30 min foi de 0,090 (0,032)  $\mu\text{g/mL}$ , e uma fração livre (proporção da concentração não ligada em relação a total) média de 7,14 (1,43) %. A maior concentração de ropivacaína não ligada observada nesse grupo foi de 0,171  $\mu\text{g/mL}$ . No BPVT, a concentração plasmática média de ropivacaína não ligada medida em 30 min foi de 0,106 (0,037)  $\mu\text{g/mL}$ , e uma fração livre média de 8,08 (2,10) %. A maior concentração de ropivacaína não ligada observada nesse grupo foi de 0,174  $\mu\text{g/mL}$  (Figura 5).

**Figura 5** – Médias das frações livres e das concentrações plasmáticas de ropivacaína não ligada (livre) nas amostras de 30min nos grupos BPES e BPVT, acompanhadas do P comparativo entre os bloqueios. (Fonte: próprio autor).



As médias das frações livres séricas de ropivacaína nas amostras de 30 min não apresentaram diferença com significância estatística entre os grupos ( $p = 0,089$ ), tal como a média das concentrações de ropivacaína livre no plasma ( $p = 0,282$ ).

# **DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

As concentrações plasmáticas de ropivacaína, após bloqueios com grande volume do anestésico, já foram relatadas anteriormente em outros ensaios clínicos publicados na literatura (GRIFFITHS *et al.*, 2010). Porém, este é o primeiro estudo que investiga e compara a farmacocinética de absorção/curva de concentração plasmática da ropivacaína administrada no BPES com a administração no BPVT.

Os resultados apresentados demonstram que a absorção da ropivacaína se deu de forma muito semelhante em ambos os bloqueios, não apresentando diferença estatística na concentração plasmática máxima alcançada e o tempo até o alcance dessa concentração.

Foram observados baixos picos de concentração plasmática de ropivacaína após a injeção de solução de 0,4 ml/kg de ropivacaína a 0,5% (2 mg/Kg de peso ideal) no BPES e BPVT. De acordo com Knudsen *et al.*, o limiar para início de sintomas neurológicos, após injeção intravenosa titulada de ropivacaína em voluntários saudáveis, ocorreu na concentração plasmática arterial de ropivacaína total de 4,3 mcg/mL e não ligada de 0,56 mcg/mL. Comparativamente a esses valores, no presente estudo, a maior média das concentrações plasmáticas arteriais, dentre os tempos, assim como, a média de todas as Cmax individuais analisadas de ropivacaína total no BPES (1,62 e 1,87 mcg/mL) e no BPVT (1,70 e 1,93 mcg/mL) foram mais de duas vezes menores que os níveis associados à TSAL. Entretanto, é incerto se os sintomas neurológicos e cardíacos ocorreriam na mesma concentração sérica quando os anestésicos locais são absorvidos pelos tecidos em vez de injetados por via intravenosa (KNUDSEN *et al.*, 1997; TORUP *et al.*, 2012).

Como já bem definido, o Cmax e Tmax são determinados pela taxa de absorção sistêmica, a qual está ligada a vários fatores, incluindo, a dose do AL, a dispersão da solução injetada, a vascularização do tecido e o estado de saúde do paciente (WILDSMITH *et al.*, 1977). Diante dos resultados obtidos na curva de concentração plasmática semelhantes entre o BPVT e o BPES surge a questão do que justificaria tal semelhança, uma vez que os bloqueios foram realizados em compartimentos distintos: o BPES abaixo da fáscia muscular do plano dos eretores e o BPVT no EPVT.

Trabalhos que avaliaram a dispersão do anestésico por meio de imagens de ressonância magnética e estudos anatômicos (dissecção de cadáveres) mostraram

que, embora alocados em sítios diferentes, o padrão observado de disseminação do AL é, de fato, muito semelhante entre os bloqueios (ADHHIKARY *et al.*, 2018; MARHORFER *et al.*, 2013).

Apesar do músculo eretor da espinha ser ricamente vascularizado e apresentar uma extensa área de superfície de contato, no BPES o AL é injetado no tecido conjuntivo, em um plano interfascial, apresentando uma absorção diferente de uma injeção intramuscular propriamente dita (TAKETA; FUJITANI, 2021). Em um estudo no qual se avaliou a utilização do BPES em cadáveres, Yang *et al.* observaram - além de uma quantidade significativa de corante abaixo dos músculos extrínsecos das costas (incluindo os músculos trapézio, grande dorsal, romboide e serrátil posterior), uma difusão do corante através do ligamento costotransverso superior até o EPVT ipsilateral, assim como nos espaços peridural e intercostal. Nenhum corante penetrou no músculo intercostal externo, tampouco foi visto no espaço entre os músculos intercostais. Destarte, entende-se que a farmacocinética dos AL no BPES não pode ser definida apenas pelo fluxo sanguíneo que nutre o músculo eretor da espinha (YANG *et al.*, 2018).

No BPVT, por sua vez, o AL é administrado no EPVT, no qual se encontram os nervos intercostais espinhais, os ramos dorsais espinhais, os ramos comunicantes, os vasos intercostais, tecido adiposo e, anteriormente, a cadeia simpática. Ademais, o EPVT não é um compartimento anatômico isolado e se conecta com o espaço intercostal lateralmente, o espaço epidural pelos forames intervertebrais, o mediastino posterior em direção anterior e o EPVT contralateral pelo espaço pré-vertebral e epidural (COWIE *et al.*, 2010; KARMAKAR, 2001; MARHOFER *et al.*, 2013). Fujii, Shibata e Nishiwaki foram ainda além, ao observarem a cavidade torácica em tempo real sob videotoracoscopia durante a realização de BPVT. Descobriram que o EPVT se comunica com um quinto espaço: o interpleural (FUJII; SHIBATA; NISHIWAKI, 2016). Então, de forma semelhante ao BPES, sugere-se que o suprimento de sangue dentro do EPTV não pode definir a farmacocinética dos AL no BPVT.

Vale ressaltar também a grande variabilidade de dispersão do AL mesmo diante de toda a padronização utilizada na realização dos bloqueios. Segundo Yang *et al.*, essa ausência de uniformidade parece ser causada por circunstâncias anatômicas individuais e não pela técnica em si utilizada (YANG *et al.*, 2018).

Karmakar *et al.* (2005) foram os responsáveis pelo primeiro e único estudo, prospectivo e randomizado, desenhado para descrever a farmacocinética da



ropivacaína após o BPVT. Nesse estudo, a maior média das concentrações plasmáticas arteriais de ropivacaína total observada após o BPVT com solução de 2 mg/Kg de ropivacaína foi de 2,47 µg/mL em 7,5 minutos. Apesar de nossa maior média no BPVT ter sido mais baixa (1,70 µg/mL), a diferença pode ter se dado pela utilização de critérios diferentes para o cálculo da solução de ropivacaína: Karmakar e colaboradores utilizaram o peso real e no estudo realizado por nós utilizou-se o peso ideal, com conseqüente menor massa anestésica resultante. Já o tempo de pico da maior média ocorreu em um período bastante semelhante entre os estudos (7,5 min *versus* 5 min). Vale frisar que na nossa análise as médias nos tempos de 5 min (1,70 µg/mL) e 7,5 min (1,69µg/mL) estiveram muito próximas (KARMAKAR *et al.*, 2005).

Em 2022, Kadam *et al.* realizaram o primeiro estudo observacional e randomizado que mediu os valores plasmáticos da ropivacaína após o BPES. Neste estudo, o BPES foi comparado com a infiltração de parede, numa amostra de 10 pacientes para cada grupo, em cirurgias laparoscópicas abdominais. O resultado apresentado da maior média das concentrações plasmáticas arteriais de ropivacaína total no grupo BPES foi de 1,65 µg/mL no intervalo de 10 minutos, muito similar à média e o tempo de pico encontrados no presente ensaio (1,62 µg/mL em 7,5 min). Porém, Kadam *et al.* utilizaram um método diferente para a realização do BPES: uma dose anestésica maior, de 3 mg/kg de ropivacaína (com limite de 200 mg), a realização bilateral do bloqueio e tempos de coleta mais espaçados (5, 10, 60 e 180 minutos), não obtendo as medidas correspondentes a 7,5 minutos (KADAM *et al.*, 2022).

Outros ensaios clínicos já publicados na literatura realizaram a análise dos níveis plasmáticos aferidos no BPES (DE CASSAI *et al.*, 2021; MAXIMOS *et al.*, 2022; TAKETA; IRISAWA; FUJITANI, 2020) e no BPVT (HIDA *et al.*, 2019; TAKETA; IRISAWA; FUJITANI, 2020). No entanto, cada um destes estudos padronizaram os bloqueios em um formato distinto, a começar pela escolha de um AL diferente da ropivacaína.

Nenhuma pesquisa clínica na literatura avaliou níveis plasmáticos de ropivacaína após infusão contínua via cateter no BPES e BPVT. Taketa *et al.* realizaram ensaio clínico que se aproximou em características metodológicas do presente estudo, porém utilizaram outro AL - a levobupicaína, e iniciaram a infusão contínua por meio de bomba de infusão logo após a dose *bolus* do bloqueio. De acordo com Taketa *et al.*, em ambos os grupos, as concentrações continuaram a aumentar ao longo do tempo após o início da infusão contínua, diferindo, assim, dos achados

do vigente trabalho, no qual ocorreu uma diminuição, comparativamente ao C<sub>max</sub> alcançado pós *bolus*, e consequente segurança em termos de TSAL (TAKETA; IRISAWA; FUJITANI, 2020).

Algumas limitações podem ser apontadas no atual estudo. A primeira delas se encontra na não avaliação dos sinais clínicos de neurotoxicidade causados pelo AL. Isso se deve ao fato de o bloqueio ter sido realizado após a indução de anestesia geral. Em todos os pacientes, a duração da cirurgia excedeu os intervalos de picos das concentrações plasmáticas arteriais de ropivacaína. Ou seja, no momento das concentrações plasmáticas máximas, os pacientes se encontravam inconscientes. Além disso, esse estudo não foi planejado para observar a eficácia clínica analgésica dos bloqueios, dado esse que poderia indicar o sucesso da deposição adequada do AL no plano anatômico alvo. Apesar de alcançar um ponto final ecográfico ideal em todos os bloqueios, sem a avaliação clínica não é possível garantir que a deposição anestésica, assim como a alocação do cateter, não tenham ocorrido em local indesejado, alterando a absorção e as concentrações séricas de ropivacaína.

Outra limitação é a não análise de dados adicionais da farmacocinética como volume de distribuição, clearance e área sob a curva da concentração plasmática versus tempo, não propostos no desenho do estudo. Por fim, apesar de ter englobado pacientes eutróficos e com obesidade, adultos e idosos, homens e mulheres, o número pequeno de participantes pode limitar a extrapolação de dados para populações maiores e com comorbidades graves. Estudos adicionais de farmacocinética de BPES e BPVT devem considerar o uso de uma população maior para diminuir a variância.

# CONCLUSÃO

## 6 CONCLUSÃO

O BPES apresenta segurança em termos de TSAL muito semelhante ao BPVT, após administração de bolus 0,4 ml/kg de ropivacaína a 0,5% e infusão contínua via cateter de 0,1 mL/kg/h de ropivacaína a 0,2%. Em ambos, as concentrações plasmáticas arteriais de ropivacaína total e não ligada estiveram bem abaixo dos limites de toxicidade. Espera-se que os dados apresentados nesse estudo sejam úteis na escolha das doses de AL em estudos futuros de farmacocinética e eficácia clínica com BPES e BPVT.

# REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

ADHIKARY, S. D. et al. Erector spinae plane block versus retrolaminar block: a magnetic resonance imaging and anatomical study. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 43, n. 7, p. 756-762, 2018.

ALFERES, V. R.; KENNY, D. A. SPSS programs for the measurement of nonindependence in standard dyadic designs. **Behavior Research Methods**, v. 41, n. 1, p. 47-54, 2009.

ARNUNTASUPAKUL, V. *et al.* A randomized comparison between conventional and waveform-confirmed loss of resistance for thoracic epidural blocks. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 41, n. 3, p. 368-373, 2016.

ARUMUGAM, S.; CONTINO, V.; KOLLI, S. Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST)—a Review and Update. **Current Anesthesiology Reports**, v. 10, n. 2, p. 218-226, 2020.

ASHER, Y. Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound-guided regional anesthesia. **Anesthesiology**, v. 119, n. 2, p. 493-493, 2013.

BALLANTYNE, J. C. et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. **Anesthesia & analgesia**, v. 86, n. 3, p. 598-612, 1998.

BECKER, D. E.; REED, K. L. Essentials of local anesthetic pharmacology. **Anesthesia progress**, v. 53, n. 3, p. 98-109, 2006.

BIRKETT, D. J. **Pharmacokinetics made easy**. McGraw Hill Professional, 2002.

BLANCO, R. **271. Tap block under ultrasound guidance: the description of a “no pops” technique**: BMJ Publishing Group Ltd 2007.

\_\_\_\_\_. The 'pecs block': a novel technique for providing analgesia after breast surgery. **Anaesthesia**, v. 66, n. 9, p. 847-848, 2011.

BLECKNER, L. et al. Serum free ropivacaine concentrations among patients receiving continuous peripheral nerve block catheters: is it safe for long-term infusions? **Anesthesia & Analgesia**, v. 118, n. 1, p. 225-229, 2014.

CARVALHO, J. C. A. Farmacologia dos anestésicos locais. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 44, n. 1, p. 75-82, 2020.

CASATI, A. et al. A prospective, randomized, blinded comparison between continuous thoracic paravertebral and epidural infusion of 0.2% ropivacaine after lung resection surgery. **European journal of anaesthesiology**, v. 23, n. 12, p. 999-1004, 2006.

CERFOLIO, R. J. et al. Fast-tracking pulmonary resections. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, v. 122, n. 2, p. 318-324, 2001.

CHIN, K. J.; LEWIS, S. Opioid-free analgesia for posterior spinal fusion surgery using erector spinae plane (ESP) blocks in a multimodal anesthetic regimen. **Spine**, v. 44, n. 6, p. E379-E383, 2019.

CHIN, K. J.; MALHAS, L.; PERLAS, A. The erector spinae plane block provides visceral abdominal analgesia in bariatric surgery: a report of 3 cases. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 42, n. 3, p. 372-376, 2017. ISSN 1098-7339.

CHOI, Y.-J. et al. Influence of injectate volume on paravertebral spread in erector spinae plane block: an endoscopic and anatomical evaluation. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. e0224487, 2019.

COOK, E.; DOWNS, C. Analgesia after thoracotomy-the role of the extrapleural paravertebral catheter. **Australasian Anaesthesia**, n. 2005, p. 103-117, 2005.

COWIE, B. et al. Ultrasound-guided thoracic paravertebral blockade: a cadaveric study. **Anesthesia & Analgesia**, v. 110, n. 6, p. 1735-1739, 2010.

COX, B.; DURIEUX, M.; MARCUS, M. Toxicity of local anaesthetics. **Best practice & research Clinical anaesthesiology**, v. 17, n. 1, p. 111-136, 2003.

DALY, D. J.; MYLES, P. S. Update on the role of paravertebral blocks for thoracic surgery: are they worth it? **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 22, n. 1, p. 38-43, 2009.

DAVIES, R. G.; MYLES, P. S.; GRAHAM, J. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, v. 96, n. 4, p. 418-426, 2006.

DE CASSAI, A. et al. Pharmacokinetics of lidocaine after bilateral ESP block. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 46, n. 1, p. 86-89, 2021.

DING, X. et al. A comparison of the analgesia efficacy and side effects of paravertebral compared with epidural blockade for thoracotomy: an updated meta-analysis. **PloS one**, v. 9, n. 5, p. e96233, 2014.

DOGLIOTTI, A. M. Research and Clinical Observations on Spinal Anesthesia: With Special Reference to the Peridural Technique. **Anesthesia & Analgesia**, v. 12, n. 2, p. 59-65, 1933.

DUALÉ, C. et al. A French nationwide survey on anesthesiologist-perceived barriers to the use of epidural and paravertebral block in thoracic surgery. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 29, n. 4, p. 942-949, 2015.

EASON, M.; WYATT, R. Paravertebral thoracic block—a reappraisal. **Anaesthesia**, v. 34, n. 7, p. 638-642, 1979.



EL-BOGHADLY, K.; PAWA, A.; CHIN, K. J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. **Local and regional anesthesia**, v. 11, p. 35, 2018.

EL-BOGHADLY, K. et al. Standardizing nomenclature in regional anesthesia: an ASRA-ESRA Delphi consensus study of abdominal wall, paraspinal, and chest wall blocks. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 46, n. 7, p. 571-580, 2021.

ELEDJAM, J.-J.; RIPART, J.; VIEL, E. Clinical application of ropivacaine for the lower extremity. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 1, n. 3, p. 227-231, 2001.

FACCENDA, K. A.; FINUCANE, B. Complications of regional anaesthesia. **Drug safety**, v. 24, n. 6, p. 413-442, 2001.

FAITOT, V. et al. An observational study of factors leading to difficulty in resident anaesthesiologists identifying the epidural space in obstetric patients. **International journal of obstetric anesthesia**, v. 20, n. 2, p. 124-127, 2011.

FERAY, S. et al. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. **Anaesthesia**, v. 77, n. 3, p. 311-325, 2022.

FORERO, M. et al. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 41, n. 5, p. 621-627, 2016.

FUJII, T.; SHIBATA, Y.; NISHIWAKI, K. Observation of ultrasound-guided thoracic paravertebral block using thoracoscopy. **Acta Anaesthesiol Taiwan**, v. 54, n. 3, p. 101-102, 2016.

GRIFFITHS, J. et al. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, n. 6, p. 853-856, 2010.

GUEDES, L. et al. Regional analgesia in intensive care. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 62, n. 5, p. 719-730, 2012.

GÜRKAN, Y. et al. Ultrasound guided erector spinae plane block reduces postoperative opioid consumption following breast surgery: a randomized controlled study. **Journal of clinical anesthesia**, v. 50, p. 65-68, 2018.

HARKY, A. et al. Epidural analgesia versus paravertebral block in video-assisted thoracoscopic surgery. **Interactive cardiovascular and thoracic surgery**, v. 28, n. 3, p. 404-406, 2019.

HIDA, K. et al. Effects of programmed intermittent thoracic paravertebral bolus of levobupivacaine on the spread of sensory block: a randomized, controlled, double-blind study. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 44, n. 3, p. 326-332, 2019. ISSN 1098-7339.

HILL, S. E. et al. Efficacy of single-dose, multilevel paravertebral nerve blockade for analgesia after thoracoscopic procedures. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 104, n. 5, p. 1047-1053, 2006.

HOLTE, K.; KEHLET, H. Epidural anaesthesia and analgesia—effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 21, n. 3, p. 199-206, 2002.

IKL, A. Preliminary report on a new technique for epidural anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 22, n. 3, p. 150-155, 1950.

IVANUSIC, J.; KONISHI, Y.; BARRINGTON, M. J. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 43, n. 6, p. 567-571, 2018.

JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. J. **Basic pharmacokinetics**. Pharmaceutical press London, 2009.

JOSHI, G. P. et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. **Anesthesia & Analgesia**, v. 107, n. 3, p. 1026-1040, 2008.

KADAM, V. R. et al. Plasma ropivacaine levels after ultrasound-guided erector spinae plane block and wound infiltration in laparoscopic colonic surgery—An observational study. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 66, n. 3, p. 231-232, 2022.

KAMIYOSHIHARA, M. et al. Is epidural analgesia necessary after video-assisted thoracoscopic lobectomy? **Asian Cardiovascular and Thoracic Annals**, v. 18, n. 5, p. 464-468, 2010.

KARMAKAR, M. K. Thoracic paravertebral block. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 95, n. 3, p. 771-780, 2001.

KARMAKAR, M. K.; HO, A. M.; LAW, B. K.; WONG, A. S.; SHAFER, S. L.; GIN, T. Arterial and venous pharmacokinetics of ropivacaine with and without epinephrine after thoracic paravertebral block. **Anesthesiology**, v. 103, n. 4, p. 704-11, 2005.

KATZ, J. et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. **The Clinical journal of pain**, v. 12, n. 1, p. 50-55, 1996.

KEHLET, H.; WILMORE, D. W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. **Annals of surgery**, v. 248, n. 2, p. 189-198, 2008.

KIM, J. A. et al. Is intravenous patient controlled analgesia enough for pain control in patients who underwent thoracoscopy? **Journal of Korean medical science**, v. 24, n. 5, p. 930-935, 2009.

KNUDSEN, K. et al. Central nervous and cardiovascular effects of iv infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. **British journal of anaesthesia**, v. 78, n. 5, p. 507-514, 1997.

KUS, A. et al. Pleural puncture and intrathoracic catheter placement during ultrasound guided paravertebral block. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 27, n. 2, p. e11-e12, 2013.

LOOP. T. Fast track in thoracic surgery and anaesthesia: update of concepts. **Current opinion in anaesthesiology**, v. 29, n. 1, 2016 Feb 2016. ISSN 1473-6500. Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26658180> >.

MANICA, J. **Anesthesiologia**. Artmed editora, 2018.

MARHOFER, D. et al. Magnetic resonance imaging analysis of the spread of local anesthetic solution after ultrasound-guided lateral thoracic paravertebral blockade: a volunteer study. **Anesthesiology**, v. 118, n. 5, p. 1106-1112, 2013.

MARHOFER, P.; FEIGL, G. C.; HOPKINS, P. M. Fascial plane blocks in regional anaesthesia: how problematic is simplification? **British journal of anaesthesia**, v. 125, n. 5, p. 649-651, 2020.

MARHOFER, P.; GREHER, M.; KAPRAL, S. Ultrasound guidance in regional anaesthesia. **British journal of anaesthesia**, v. 94, n. 1, p. 7-17, 2005.

MAXIMOS, S. et al. Peak plasma concentration of total and free bupivacaine after erector spinae plane and pectointercostal fascial plane blocks. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie**, p. 1-9, 2022.

MCCLELLAN, K. J.; FAULDS, D. Ropivacaine. **Drugs**, v. 60, n. 5, p. 1065-1093, 2000.

MCKENNA JR, R. J. et al. Fast-tracking after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy, segmentectomy, and pneumonectomy. **The Annals of thoracic surgery**, v. 84, n. 5, p. 1663-1668, 2007.

MOHER, D. et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **International journal of surgery**, v. 10, n. 1, p. 28-55, 2012.

MOORTHY, A. et al. Ultrasound-guided erector spinae plane catheter versus video-assisted paravertebral catheter placement in minimally invasive thoracic surgery: comparing continuous infusion analgesic techniques on early quality of recovery, respiratory function and chronic persistent surgical pain: study protocol for a double-blinded randomised controlled trial. **Trials**, v. 22, n. 1, p. 1-14, 2021.

MULROY, M. F. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 27, n. 6, p. 556-561, 2002.

MULROY, M. F.; HEJTMANEK, M. R. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 35, n. 2, p. 177-180-177-180, 2010.

NAGAIRO, I. et al. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. **The Annals of thoracic surgery**, v. 72, n. 2, p. 362-365, 2001a. ISSN 0003-4975.

NAIR, A. S. et al. Opioid-free mastectomy in combination with ultrasound-guided erector spinae block: A series of five cases. **Indian journal of anaesthesia**, v. 62, n. 8, p. 632, 2018.

NAJA, M. et al. Varying anatomical injection points within the thoracic paravertebral space: effect on spread of solution and nerve blockade. **Anaesthesia**, v. 59, n. 5, p. 459-463, 2004.

PACE, M. M. et al. Ultrasound-guided thoracic paravertebral blockade: a retrospective study of the incidence of complications. **Anesthesia & Analgesia**, v. 122, n. 4, p. 1186-1191, 2016.

PAI, M. P.; PALOUCEK, F. P. The origin of the “ideal” body weight equations. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 34, n. 9, p. 1066-1069, 2000.

RAHIRI, J. et al. Systematic review of the systemic concentrations of local anaesthetic after transversus abdominis plane block and rectus sheath block. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, v. 118, n. 4, p. 517-526, 2017.

RAWAL, N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 37, n. 3, p. 310-317, 2012.

SCHOONJANS, F. et al. MedCalc: a new computer program for medical statistics. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 48, n. 3, p. 257-262, 1995. ISSN 0169-2607.

SCIMIA, P. et al. The ultrasound-guided continuous erector spinae plane block for postoperative analgesia in video-assisted thoracoscopic lobectomy. **Regional anesthesia and pain medicine**, v. 42, n. 4, p. 537-537, 2017.

SEKIMOTO, K.; TOBE, M.; SAITO, S. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. **Acute medicine & surgery**, v. 4, n. 2, p. 152-160, 2017.

STORPIRTIS, S. et al. Farmacocinética básica e aplicada. In: (Ed.). **Farmacocinética básica e aplicada**, 2011. p. 222.

TAKETA, Y.; FUJITANI, T. Reply to Dr Elkoundi <em>et al</em>. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 46, n. 1, p. 91-91, 2021. Available at: < <https://rapm.bmj.com/content/rapm/46/1/91.2.full.pdf> >.

TAKETA, Y.; IRISAWA, Y.; FUJITANI, T. Comparison of ultrasound-guided erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after video-assisted thoracic surgery: a randomized controlled non-inferiority clinical trial. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 45, n. 1, p. 10-15, 2020.

TORUP, H. et al. Potentially toxic concentrations in blood of total ropivacaine after bilateral transversus abdominis plane blocks; a pharmacokinetic study. **European Journal of Anaesthesiology| EJA**, v. 29, n. 5, p. 235-238, 2012.

TOZER, T. N.; ROWLAND, M. **Introdução à farmacocinética e à farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica**. Artmed Editora, 2009. ISBN 8536320230.

TULGAR, S. et al. Efficacy of bilateral erector spinae plane block in the management of pain: current insights. **Journal of pain research**, v. 12, p. 2597, 2019.

WOLFE, J. W.; BUTTERWORTH, J. F. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 24, n. 5, p. 561-566, 2011.

WONG, M. K.; SIT, A. K.; AU, T. W. Minimally invasive thoracic surgery: beyond surgical access. **Journal of thoracic disease**, v. 10, n. Suppl 16, p. S1884, 2018.

YANG, H. M.; CHOI, Y. J.; KWON, H.J.; O, J.; CHO, T. H.; KIM, S. H. Comparison of injectate spread and nerve involvement between retrolaminar and erector spinae plane blocks in the thoracic region: a cadaveric study. **Anaesthesia**, v. 73, n. 10, p. 1244-1250, 2018.

YEUNG, J. H. et al. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2016.

ZINK, W.; GRAF, B. M. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 21, n. 5, p. 645-650, 2008.