



# Bupivacaína lipossomal: uma revisão de uma nova formulação de bupivacaína

Praveen Chahar

Kenneth C. Cummings III

Instituto de Anestesiologia, Cleveland  
Clinic Foundation, Cleveland, Ohio,  
EUA

**Abstrato:** Muitas tentativas foram feitas para aumentar a duração da ação anestésica local. Uma via de investigação concentrou-se no encapsulamento de anestésicos locais em moléculas transportadoras para aumentar seu tempo de residência no local de ação. Este artigo tem como objetivo revisar a literatura em torno da formulação recentemente aprovada de bupivacaína, que consiste em bupivacaína carregada em lipossomas multivesiculares. Esta preparação aumenta a duração da ação anestésica local pela liberação lenta do lipossoma e atrasa o pico de concentração plasmática quando comparada à administração simples de bupivacaína. A bupivacaína lipossomal foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para infiltração local para alívio da dor após joanectomia e hemorroidectomia. Estudos demonstraram que é uma ferramenta eficaz para o alívio da dor pós-operatória com efeitos poupadores de opioides e também demonstrou ter um perfil de efeitos adversos aceitável. Sua cinética é favorável mesmo em pacientes com insuficiência hepática moderada, e constatou-se que não retarda a cicatrização de feridas após cirurgia ortopédica. Mais estudos são necessários para estabelecer sua segurança e eficácia para uso por via intratecal, epidural ou perineural. Concluindo, a bupivacaína lipossomal é eficaz no tratamento da dor pós-operatória quando usada por infiltração local quando comparada ao placebo, com duração de ação prolongada, cinética previsível e perfil de efeitos colaterais aceitável. No entanto, são necessários ensaios com potência mais adequada para estabelecer a sua superioridade sobre a bupivacaína pura.

**Palavras-chave:** bupivacaína lipossomal, dor pós-operatória, farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia, segurança

## Introdução

A dor é um mecanismo de proteção que tem valor adaptativo, e a incapacidade de sentir dor tem sido associada à mortalidade precoce por lesões acidentais ou danos nas articulações.<sup>1,2</sup> No entanto, a dor no pós-operatório é um efeito colateral indesejado da cirurgia direcionada para melhorar a morbidade ou mortalidade. Os benefícios potenciais do controle ideal da dor pós-operatória incluem: melhora das funções cardíaca, respiratória e gastrointestinal; menos complicações tromboembólicas; melhor sobrevivência do enxerto arterial; menos complicações sépticas; redução da dor crônica pós-cirúrgica; mortalidade reduzida em pacientes de alto risco; e redução dos custos com cuidados de saúde.<sup>3</sup> Os opioides têm sido a base do alívio da dor perioperatória; no entanto, os opiáceos têm numerosos efeitos secundários, incluindo náuseas, vômitos, depressão respiratória, íleo prolongado, comichão, tolerância e desenvolvimento de hiperalgesia induzida por opiáceos.<sup>4,5</sup>

Cada vez mais, a analgesia multimodal é usada para reduzir as necessidades perioperatórias de opiáceos, reduzindo assim potencialmente os efeitos colaterais dos opiáceos e melhorando a qualidade da analgesia.<sup>6,7</sup> Os anestésicos locais são cada vez mais usados no perioperatório por diferentes vias

Correspondência: Kenneth Cummings III  
Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid  
Avenue, código postal G30, Cleveland,  
OH 44195, EUA  
Tel +1 216 444 1016 Fax +1  
216 444 4383 E-mail  
cumink2@ccf.org

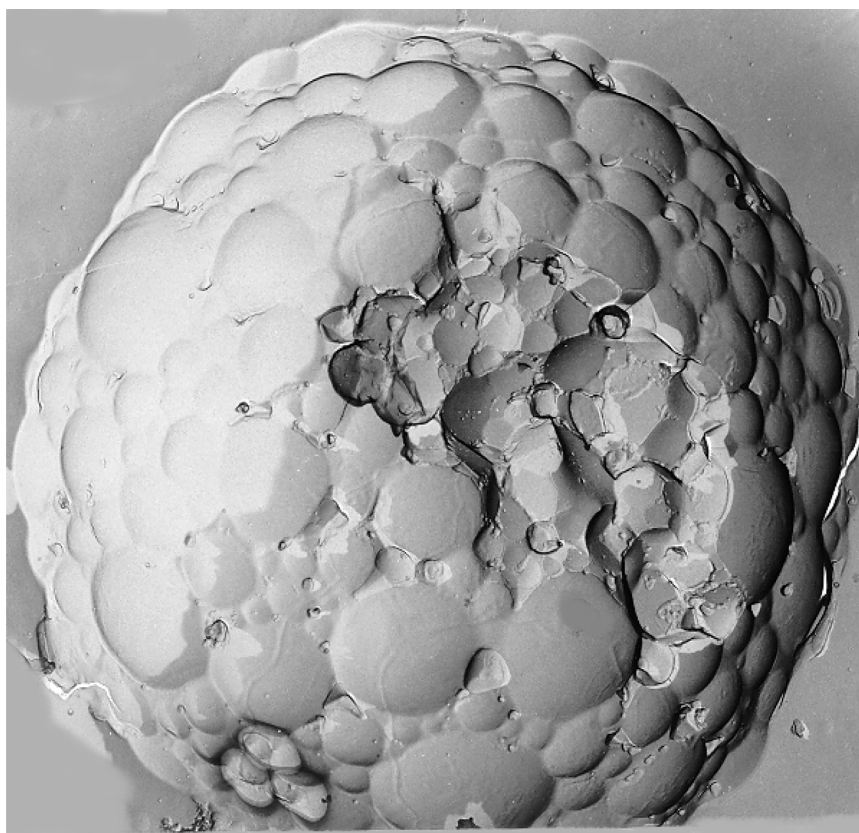
como parte de um regime multimodal.<sup>8</sup>O uso de injeção em bolus de anestésicos locais é limitado pela duração do alívio da dor pós-operatória, sendo a duração média do bloqueio via injeção interescalear de 8 a 12 horas com bupivacaína 0,5% ou ropivacaína 0,5% ou 0,75%.<sup>9</sup>Infusões de anestésicos locais via cateteres são utilizadas para aumentar a duração da analgesia pós-operatória;<sup>10</sup>no entanto, a colocação e manutenção de cateteres perineural envolve treinamento adicional<sup>11</sup>além do custo adicional das bombas.<sup>12</sup>

As complicações devidas aos cateteres perineural são pouco frequentes, mas podem ser fatais, e estas complicações podem incluir infecção, septicemia, colocação intravascular ou migração do cateter intravascular.<sup>13</sup>O desenvolvimento de novos anestésicos locais de ação prolongada, como a bupivacaína lipossomal, é potencialmente importante no tratamento da dor perioperatória. Este artigo revisará a bupivacaína lipossomal como uma adição potencial ao arsenal analgésico do médico.

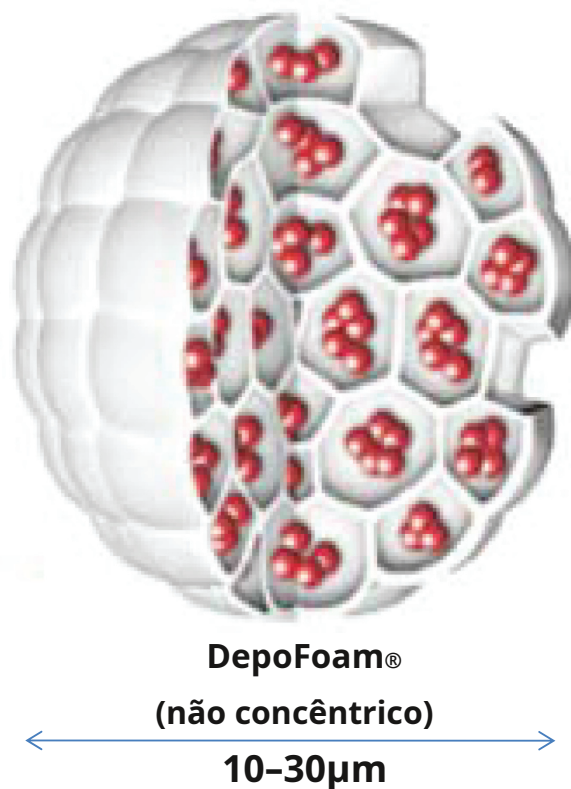
## Bupivacaína lipossomal

Os lipossomas são estruturas microscópicas que consistem em uma bicamada fosfolipídica encapsulando um núcleo aquoso. Eles podem ser unilamelares, multilamelares ou multivesiculares. Lipossomas unilamelares

consistem em uma única bicamada lipídica circundando o núcleo aquoso, enquanto os lipossomas multilamelares consistem em camadas lipídicas concêntricas. Os lipossomas multivesiculares (MVL), no entanto, consistem em bicamadas lipídicas não concêntricas. A natureza não concêntrica do MVL confere padrões característicos de liberação do fármaco do núcleo aquoso que são diferentes dos lipossomas unilamelares e multilamelares, levando a maior estabilidade e maior duração da liberação do fármaco. A liberação do fármaco da MVL requer apenas uma ruptura na camada externa, e a liberação do fármaco das vesículas internas leva à redistribuição do fármaco dentro da partícula sem liberação. A estrutura multivesicular também garante que as vesículas se reorganizem sem liberação do fármaco por fusão e divisão interna.<sup>14,15</sup>Essas vesículas podem encapsular medicamentos solúveis em água em seu núcleo e medicamentos lipossolúveis dentro da membrana. Elas são usadas na administração sistêmica de antifúngicos, antineoplásicos e antibióticos.<sup>16,17</sup>A bupivacaína lipossomal atualmente disponível consiste em vesículas de bupivacaína carregadas nas câmaras aquosas usando DepoFoam<sup>®</sup> tecnologia (Pacira Pharmaceuticals Inc, San Diego, CA). Cada partícula é composta por uma estrutura semelhante a um favo de mel de numerosas câmaras aquosas internas contendo bupivacaína encapsulada.<sup>18,19</sup> (Figuras 1 e 2).



**figura 1** Imagem de microscópio eletrônico de varredura do DepoFoam<sup>®</sup> contendo bupivacaína. Imagem fornecida como cortesia de Pacira Pharmaceuticals, Inc, 5 Sylvan way, Parsippany, NJ 07054.



**Figura 2** Diagrama transversal de DepoFoam contendo bupivacaína. Imagem fornecida como cortesia de Pacira Pharmaceuticals, Inc, 5 Sylvan way, Parsippany, NJ 07054.

## Farmacodinâmica

A bupivacaína é um anestésico local do tipo amida, que atua inativando os canais de sódio voltagem-dependentes. Tem um  $pK_a$  de 8,1, portanto apenas 15% está presente na forma não carregada no pH do tecido. A fração não carregada da bupivacaína viaja através da membrana celular do nervo e, uma vez carregada, liga-se ao lado interno dos canais de sódio, inativando-os.<sup>20</sup> A liberação da bupivacaína do seu sítio de ligação é lenta, o que leva a uma duração de ação mais longa do que a lidocaína.<sup>21</sup>

## Farmacocinética

A farmacocinética da bupivacaína MVL foi estudada em modelos animais e humanos. Ricardo e outros<sup>18</sup> compararam a bupivacaína MVL em doses de 9, 18 e 30 mg/kg com 9 mg/kg de bupivacaína pura injetada por infiltração de feridas em coelhos. Eles descobriram que a  $C_{max}$  é dependente da dose, sendo  $107 \pm 27,6$ ,  $222 \pm 28,3$  e  $307 \pm 148$  ng/mL para as três doses de bupivacaína MVL, respectivamente. No entanto, a  $C_{max}$  foi muito inferior à da bupivacaína pura ( $620 \pm 89,9$  ng/mL). A concentração plasmática de bupivacaína no grupo que recebeu bupivacaína pura atingiu o pico rapidamente em comparação com o grupo de bupivacaína MVL:  $1 \pm 0$  h em comparação com  $12,5 \pm 8,06$ ,  $7,0 \pm 11,3$  e  $30,3 \pm 22,5$  horas

para as três doses de bupivacaína MVL, respectivamente. As concentrações plasmáticas de bupivacaína foram detectáveis na maioria dos animais (cães) que receberam bupivacaína MVL 9 mg/kg durante um período de estudo de 96 horas.

No estudo farmacocinético de voluntários humanos, Davidson et al.<sup>22</sup> compararam a injeção subcutânea de 20 mL de bupivacaína lipossomal a 2% versus 20 mL de bupivacaína pura a 0,5%. Eles não encontraram diferença no  $C_{max}$  entre os dois grupos ( $0,87 \pm 0,45$  versus  $0,83 \pm 0,34$  nos grupos simples e lipossomal, respectivamente), apesar de um aumento de 4 vezes na dose de bupivacaína e de um aumento de 9,8 vezes na meia-vida terminal apresentada pelo grupo de bupivacaína lipossomal ( $131 \pm 58$  contra  $1294 \pm 860$  min nos grupos simples e lipossomais, respectivamente). O  $T_{max}$  aumentou sete vezes no grupo da bupivacaína lipossomal em comparação com o grupo que recebeu bupivacaína pura, o que foi atribuído à liberação lenta da bupivacaína lipossomal. Os atributos de liberação lenta levando a  $T_{max}$  prolongado e  $T_{1/2}$  longo levando a concentração plasmática detectável prolongada de bupivacaína lipossomal foram confirmados em um ensaio clínico multicêntrico de Fase II subsequente conduzido por Langford et al.<sup>23</sup>

A bupivacaína é metabolizada principalmente no fígado por conjugação com glicuronídeo e N-desalquilação hepática em pipecolilxilidina. A pipecolilxilidina é então hidroxilada e forma conjugados de glicuronídeo. Uma pequena quantidade de bupivacaína é excretada inalterada na urina.<sup>24</sup> Em um estudo farmacocinético da bupivacaína lipossomal em pacientes com insuficiência hepática moderada, Onel et al.<sup>25</sup> descobriram que, embora as concentrações de bupivacaína e pipecolilxilidina fossem mais altas em pacientes com insuficiência hepática moderada do que em pacientes com função hepática normal, os gráficos de concentração e tempo eram semelhantes em ambos os grupos, e as diferenças eram pequenas o suficiente para não justificar ajustes de dose de acordo com a Food and Drug Administration (FDA).

## Eficácia na dor pós-operatória

A bupivacaína lipossomal foi aprovada pela FDA para infiltração de feridas em dose única no alívio da dor pós-operatória entre pacientes submetidos a hemorroidectomia e joanectomia.<sup>26</sup> Gorfine et al.<sup>27</sup> conduziram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes submetidos à hemorroidectomia. No final da cirurgia, os pacientes foram randomizados para receber 300 mg (30 mL) de bupivacaína MVL de liberação prolongada ou placebo (30 mL de cloreto de sódio a 0,9%) em incrementos de 5 mL por meio de infiltração da ferida. O uso intraoperatório de todos os analgésicos ou anestésicos locais, exceto fentanil, foi proibido, a menos que fosse necessário para o tratamento de efeitos adversos. Os pacientes permaneceram no

centro de estudo por 72 horas, e receberam analgesia pós-cirúrgica em resposta à dor irruptiva consistindo em sulfato de morfina, conforme necessário.

O desfecho primário consistiu em uma pontuação cumulativa de dor nas primeiras 72 horas, conforme refletido na pontuação de  $\text{de}_{72}$  classificação numérica (NRS) da AUC (área sob a curva) da intensidade da dor. As medidas secundárias de eficácia consistiram na avaliação da proporção de pacientes que não receberam medicamentos de resgate opióides, quantidade total de medicamentos de resgate opióides consumidos, tempo até o primeiro uso pós-cirúrgico de medicamentos de resgate e a classificação de satisfação do paciente com a analgesia pós-cirúrgica. Os pesquisadores descobriram que os escores de dor foram marcadamente mais baixos no grupo de liberação prolongada de bupivacaína em comparação com aqueles que receberam placebo, com uma AUC quadrada mínima média (SE) variando de 0 a 72 horas de 141,8 (10,7) no grupo de bupivacaína MVL versus 202,5 (10,7) no grupo placebo ( $P=0,0001$ ). No grupo de liberação prolongada de bupivacaína, 59% dos pacientes estavam livres de opioides em 12 horas e 28% estavam livres de opioides em 72 horas, quando comparados com 14% e 10% no grupo placebo, respectivamente ( $P=0,0008$  até 72 horas). Além disso, a quantidade total média de opioides consumidos foi menor no grupo da bupivacaína MVL (22,3 mg vs 29,1 mg,  $P=0,0006$ ), e o tempo médio até o primeiro uso de opioides foi maior (14,3 horas vs 1,2 horas com  $P=0,0001$ ) e foi associado a maior satisfação do paciente com a analgesia pós-operatória (95% vs 73%,  $P=0,0007$ ) quando comparado ao placebo.

Golfe e outros<sup>28</sup> conduziram um estudo multicêntrico, de grupo paralelo, controlado por placebo, randomizado e duplo-cego, no qual compararam bupivacaína MVL de liberação prolongada com placebo em pacientes submetidos à joanectomia. Os pacientes foram submetidos à joanectomia primária do primeiro metatarso sob sedação com midazolam e/ou propofol com bloqueio de Mayo com até 25 mL de lidocaína a 2% com epinefrina. Dentro de 30 minutos após a injeção de lidocaína, os pacientes receberam uma dose única de 120 mg (8 mL) de bupivacaína de liberação prolongada ou placebo (8 mL de cloreto de sódio a 0,9%) por infiltração local. Os pacientes foram observados por 24 horas no centro de estudos. A analgesia de resgate consistiu em comprimidos de 5 mg de oxicodona/325 mg de acetaminofeno até um máximo de 12 comprimidos por dia com uma dose única de cetorolaco intravenoso de 15 a 30 mg como segundo resgate. O desfecho primário foi a AUC dos escores de dor NRS ao longo de 24 horas. Os desfechos secundários consistiram em: proporção de pacientes que não receberam analgésicos de resgate; AUC dos escores de dor NRS em 36, 48, 60 e 72 horas; a proporção de pacientes que não tiveram dor durante o período de observação; o momento do primeiro resgate do uso da medicação; e oxicodona/acetaminofeno total

consumo em 24, 36, 48, 60 e 72 horas. Os pesquisadores encontraram pontuações de intensidade de dor marcadamente reduzidas 24 e 36 horas após a injeção no grupo da bupivacaína MVL em comparação com o placebo ( $P=0,0005$  e  $P=0,0229$  às 24 e 36 horas) sem diferença às 48 horas ( $P=0,1316$ ). A porcentagem de pacientes sem dor apresentou diferença estatisticamente significativa em 2, 4, 8 e 48 horas apenas no grupo MVL bupivacaína ( $P=0,05$ ), com mais pacientes no grupo da bupivacaína MVL não recebendo qualquer medicação de resgate para dor apenas durante 24 horas ( $P=0,05$ ). O tempo até o primeiro uso de opioides foi maior (7,2 horas vs. 4,3 horas,  $P=0,0001$ ), e menos número total médio de comprimidos de oxicodona/acetaminofeno foram usados durante 24 horas (3,8 vs 4,7 comprimidos,  $P=0,0077$ ) no grupo MVL de bupivacaína em comparação com o grupo placebo.

Smoot e outros<sup>29</sup> conduziram um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de grupo paralelo e controle ativo comparando MVL bupivacaína 300 mg com bupivacaína HCl 100 mg (bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000) em pacientes submetidas a aumento cosmético submuscular bilateral das mamas. Ao final do procedimento cirúrgico, as pacientes receberam 300 mg de bupivacaína MVL ou 100 mg de bupivacaína HCl (com epinefrina) de cada lado, injetados localmente nas bolsas dos implantes mamários ao final da cirurgia. No pós-operatório, os pacientes receberam 1.000 mg de paracetamol três vezes ao dia com analgesia de resgate (oxicodona) para dor irruptiva durante 96 horas. O desfecho primário foi a AUC dos escores de dor NRS ao longo de 72 horas. Os desfechos secundários consistiram em escores cumulativos de dor em momentos diferentes de 72 horas,

A pontuação média cumulativa da dor (pontuação de classificação numérica com atividade durante 72 horas) não foi significativamente diferente nos dois grupos (441,5 no grupo MVL de bupivacaína vs 468,2 no grupo de bupivacaína HCl,  $P=0,3999$ ). A falta de diferença foi atribuída à falta de poder estatístico. O escore de dor NRS com média de atividade (SE) foi marcadamente menor no grupo de bupivacaína MVL às 8 e 12 horas [4,9 (0,41) e 5,6 (0,40)] em comparação com o grupo de bupivacaína HCl [6,7 (0,40) e 6,9 (0,37),  $P=0,0016$  e 0,0143, respectivamente]. A diferença nas pontuações médias de dor em repouso também foi menor no grupo MVL de bupivacaína apenas em 8 horas em comparação com o grupo de bupivacaína HCl [3,5 (0,35) vs 5,0 (0,34), respectivamente ( $P=0,027$ )]. A quantidade total de medicação opioide de resgate pós-cirúrgico utilizada em 24 e 48 horas também foi menor no grupo MVL de bupivacaína



grupo comparado ao grupo bupivacaína HCl ( $P=0,0211$  e  $0,0459$ , respectivamente).

Bramlett et al.<sup>30</sup> realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, comparando a infiltração de bupivacaína MVL na ferida com bupivacaína HCl para analgesia pós-cirúrgica em artroplastia total de joelho. Eles compararam 150 mg de bupivacaína HCl (com epinefrina 1:200.000) com bupivacaína MVL em doses de 133 mg, 266 mg, 399 mg e 532 mg. Os pacientes tinham entre 18 e 75 anos e foram classificados como estado físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas de 1 a 3 pacientes submetidos à artroplastia unilateral do joelho sob anestesia geral. Nas 24 horas anteriores à cirurgia, todos os pacientes receberam 1.000 mg de paracetamol três vezes ao dia. No intraoperatório foi permitido apenas o uso de fentanil intravenoso. Os medicamentos do estudo foram diluídos em 60 mL de solução salina a 0,9% e injetados por meio de infiltração local nos tecidos profundos, na incisão da capsulotomia e nos tecidos subcutâneos no intraoperatório. No pós-operatório, os pacientes receberam uma dose única de um antiinflamatório não esteroideal parenteralmente com paracetamol oral. Para analgesia de resgate, morfina intravenosa controlada pelo paciente foi usada até que os pacientes pudessem ser transferidos para oxicodona oral 5–10 mg a cada 4–6 horas, uma vez estabelecida a ingestão oral. O desfecho primário foi a AUC dos escores de dor NRS com atividade (NRS-A) por meio de

dia 4. As medidas de resultados secundários consistiram em: AUC da NRS-A através de pontos de tempo diferentes do dia 4; AUC dos escores de dor NRS em repouso (NRS-R); Pontuações NRS-R e NRS-A em cada momento avaliado; consumo total de medicamentos opioides de resgate; consumo total de medicamentos opioides; tempo para retomada das atividades diárias; e satisfação do provedor com analgesia pós-operatória no dia 8.

Não houve diferença entre os grupos para o desfecho primário da AUC média dos escores de dor NRS com atividade. As pontuações médias (DP) foram 20,4 (3,9) no grupo bupivacaína HCl versus 19,1 (4,4), 18,8 (5,3), 19,5 (5,3) e 20,7 (5,4), no grupo MVL bupivacaína 532 mg, 399 mg, 266 mg e grupos de 133 mg, respectivamente. Não houve diferença detectável entre os grupos em relação aos escores médios de dor na escala numérica, ao consumo total de opioides de resgate ou ao tempo para a retomada do trabalho ou das atividades diárias normais (Tabela 1).

Boogaerts et al.<sup>31</sup> compararam bupivacaína a 0,5% (com epinefrina 1:200.000) com bupivacaína lipossomal a 0,5% (uma formulação multilamelar diferente do DepoFoam multivesicular clinicamente disponível) administrada por via epidural para o tratamento da dor pós-cirúrgica. Os pacientes foram classificados como estado físico 2 da American Society of Anesthesiologists e 3 submetidos a cirurgia abdominal de grande porte.

**tabela 1** Estudos comparando a eficácia da bupivacaína MVL versus placebo ou bupivacaína HCl

Autor	Tipo de estudo	Comparação	Cirurgia	Resultado primário	Resultados
Gorfina e outros <sup>32</sup>	ECR	300mg DepoFoam bupivacaína comparada com placebo	Hemorroidectomia	CUA <sub>0-72</sub> da NRS pontuações de intensidade de dor	Média quadrada mínima (SE) AUC <sub>0-72</sub> 141,8 (10,7) no grupo DepoFoam bupivacaína (n = 94) em comparação com 202,5 (10,7) no grupo placebo (n = 93). $P=0,0001$ . AUC da média quadrada mínima (SE) (4,4854) no grupo DepoFoam bupivacaína (n = 93) em comparação com 146,233 (4,5869) no grupo placebo (n = 92). $P=0,0005$ . IC de 95% de diferença entre bupivacaína DepoFoam vs placebo -34,799 a -9,794. AUC média (SE) 441,5 (23,6) no grupo DepoFoam bupivacaína (n = 66) e 468,2 (23,0) no grupo bupivacaína HCl (n = 70). $P=0,3999$ .
Golfe e outros <sup>33</sup>	ECR	120 mg DepoFoam bupivacaína comparada com placebo	Joanectomia	CUA <sub>0-24</sub> da NRS pontuações de intensidade de dor	Média (DP) 123,3 (5,4) no grupo DepoFoam bupivacaína (n = 93) em comparação com 146,233 (4,5869) no grupo placebo (n = 92). $P=0,0005$ . IC de 95% de diferença entre bupivacaína DepoFoam vs placebo -34,799 a -9,794. AUC média (SE) 441,5 (23,6) no grupo DepoFoam bupivacaína (n = 66) e 468,2 (23,0) no grupo bupivacaína HCl (n = 70). $P=0,3999$ .
Suave e outros <sup>34</sup>	ECR	600mg DepoFoam bupivacaína comparada com 200 mg de bupivacaína HCl com epinefrina 1:200.000	Submuscular aumento mamoplastia	CUA <sub>0-72</sub> da NRS-A pontuações de intensidade de dor	Média (DP) 20,7 (5,4), 19,5 (5,3), 18,8 (5,3) e 19,1 (4,4) nos grupos DepoFoam bupivacaína 133 mg, 266 mg, 399 mg e 532 mg (n = 25, 24, 26 e 21, respectivamente) e 20,4 (3,9) no grupo bupivacaína HCl (n = 30). $P$ -valor 0,0,05 em cada grupo de bupivacaína DepoFoam em comparação com grupo bupivacaína HCl.
Bramlett e outros <sup>30</sup>	ECR	Bupivacaína HCl 150 mg (0,5%) com epinefrina 1:200.000 em comparação com quatro doses de bupivacaína DepoFoam (133, 266, 399 e 532 mg)	Joelho total artroplastia	CUA <sub>0-96</sub> da NRS-A pontuações de intensidade de dor	Média (DP) 20,7 (5,4), 19,5 (5,3), 18,8 (5,3) e 19,1 (4,4) nos grupos DepoFoam bupivacaína 133 mg, 266 mg, 399 mg e 532 mg (n = 25, 24, 26 e 21, respectivamente) e 20,4 (3,9) no grupo bupivacaína HCl (n = 30). $P$ -valor 0,0,05 em cada grupo de bupivacaína DepoFoam em comparação com grupo bupivacaína HCl.

**Abreviações:** AUC, área sob a curva; MVL, lipossomas multivesiculares; NRS, pontuação de classificação numérica; NOS, sem outra especificação; NRS-A, pontuação numérica com atividade; ECR, ensaio clínico randomizado; DP, desvio padrão; SE, erro padrão.

O cateter peridural foi inserido com dose teste de bupivacaína (0,5% 3 mL) com epinefrina 1:200.000 administrada no momento da inserção. No pós-operatório, quando os pacientes sentiram dor após recuperação completa da função motora, eles receberam um bolus de 10 mL de bupivacaína lipossomal a 0,5% ou 10 mL de bupivacaína pura a 0,5% (com epinefrina 1:200.000). Os pesquisadores não encontraram nenhuma diferença detectável no tempo de início da analgesia ( $13,75 \pm 1,25$  min no grupo da bupivacaína simples versus  $13,92 \pm 1,58$  min no grupo da bupivacaína lipossomal), embora a duração da analgesia tenha aumentado significativamente no grupo da bupivacaína lipossomal ( $6,25 \pm 1,13$  horas no grupo da bupivacaína lipossomal versus  $3,2$  horas  $\pm 0,4$  horas no grupo bupivacaína simples,  $P=0,05$ ). Num subgrupo de pacientes submetidos à cirurgia da aorta abdominal, a duração da analgesia foi de  $10,6 \pm 1,4$  horas no grupo da bupivacaína lipossomal versus  $2,42 \pm 0,35$  horas no grupo bupivacaína simples ( $P=0,001$ ). Não houve bloqueio motor no grupo da bupivacaína lipossomal, embora não tenha sido observada anestesia cirúrgica intraoperatória no grupo da bupivacaína lipossomal. Acreditava-se que a falta de bloqueio cirúrgico se devia a alterações na farmacodinâmica da droga que impediam a quantidade necessária de bupivacaína livre disponível no local de ação, produzindo apenas analgesia pós-cirúrgica. Não há estudos avaliando o uso peridural de bupivacaína DepoFoam para avaliar se a falta de analgesia cirúrgica também é observada com a formulação DepoFoam.

### Segurança

A bupivacaína pode produzir muitos efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns que ameaçam a vida envolvem os sistemas cardiovascular e nervoso central.<sup>32,33</sup> A bupivacaína é mais cardiotoxica que a lidocaína e produz sua toxicidade ao produzir bloqueio de condução cardíaca.<sup>34</sup> Estudos em animais demonstraram que a bupivacaína desacopla a fosforilação oxidativa, pode induzir apoptose nas células musculares e causar danos às células de Schwann. O dano às células de Schwann ocorre tanto de forma dependente do tempo quanto da concentração.<sup>35</sup> A miotoxicidade da bupivacaína está bem descrita e pode estar relacionada ao  $Ca^{2+}$ - apoptose induzida de células musculares. A miotoxicidade da bupivacaína é mais pronunciada após bloqueios retrobulbar e peribulbar, com uma incidência global de diplopia relacionada à anestesia relatada como sendo de 0,25%.<sup>36,37</sup> Embora a diplopia possa resolver-se espontaneamente, pode exigir correção cirúrgica.<sup>38</sup>

Os efeitos colaterais mais comuns da bupivacaína MVL em ensaios clínicos incluíram náuseas, vômitos, constipação, pirexia, tontura e dor de cabeça.<sup>28,30</sup> Bergese et al.<sup>39</sup> comparou a segurança cardíaca da bupivacaína MVL em quatro

doses (150, 300, 450 ou 600 mg) de bupivacaína HCl com epinefrina injetada por infiltração de ferida no intraoperatório em pacientes submetidos à artroplastia total do joelho. Eles não encontraram diferenças significativas na alteração da linha de base na duração do QRS ou QTc nos dois grupos, nem os dois grupos diferiram na alteração média da frequência cardíaca basal e do intervalo PR. Naseem et al.<sup>40</sup> examinaram o efeito de quatro doses de bupivacaína MVL (300, 450, 600 e 750 mg) injetadas por via subcutânea no intervalo QTc em voluntários saudáveis. Nenhum dos participantes que receberam bupivacaína MVL teve um intervalo QTc máximo superior a 500 ms, e não houve alterações no QTc superiores a 60 ms em qualquer momento medido.

Em um estudo de acompanhamento de 2 anos que avaliou o efeito da bupivacaína MVL na integridade dos implantes mamários após mamoplastia de aumento, Minowitz et al.<sup>41</sup> não encontraram impacto negativo do uso intraoperatório de bupivacaína MVL na integridade dos implantes mamários. Os anestésicos locais têm efeitos inibitórios na agregação plaquetária em resposta a diferentes agonistas. Pinto e cols.<sup>42</sup> estudaram o efeito de anestésicos locais lipossomais multilamelares na inibição da agregação plaquetária em resposta ao difosfato de adenosina. Eles descobriram que o encapsulamento dos anestésicos locais em lipossomas aumentava o efeito inibitório dos anestésicos locais; no entanto, o impacto clínico (se houver) deste achado ainda precisa ser visto em ensaios maiores. Em estudos animais realizados por Richard et al.<sup>18,19</sup> avaliando a segurança e eficácia da bupivacaína MVL em comparação com a bupivacaína simples e solução salina, os autores encontraram inflamação granulomatosa no grupo da bupivacaína MVL, que foi considerada uma reação normal aos lipossomas; no entanto, não houve efeito na cicatrização de feridas. A bupivacaína MVL não alterou a cicatrização ou cicatrização de feridas quando usada para analgesia pós-cirúrgica após artroplastia total de joelho em humanos.<sup>30</sup>

DepoFoam<sup>®</sup> não deve ser coadministrado com qualquer outro anestésico local, pois pode aumentar a liberação de bupivacaína dos lipossomas. Não deve ser permitido o contacto com anti-sépticos como a clorexidina ou o iodopovidina, pois podem perturbar as camadas lipídicas, levando à liberação descontrolada de bupivacaína.<sup>43</sup>

### Discussão

A bupivacaína encapsulada em DepoFoam é uma nova formulação de bupivacaína que fornece liberação lenta e sustentada de bupivacaína a partir de lipossomas multivesiculares. Em comparação com o placebo, foi demonstrado que produz analgesia prolongada com um efeito poupador de opióides, embora sejam necessários ensaios com potência mais adequada para avaliar a sua eficácia e duração do tratamento.

analgesia em comparação com soluções anestésicas locais padrão. Atualmente, é aprovado pelo FDA para uso por meio de infiltração local após joanectomia e hemorroidectomia. Não foi demonstrado que é mais tóxico em comparação com a bupivacaína pura e não tem efeitos cardíacos marcadamente diferentes dos da bupivacaína pura. Parece seguro para uso em pacientes com insuficiência hepática moderada e não justifica ajuste de dose nesse grupo.<sup>25</sup> Não foi avaliado para uso por administração intratecal, epidural ou perineural ou em pacientes pediátricos e grávidas.<sup>43</sup> Mais ensaios multicêntricos são necessários para avaliar sua eficácia e segurança nessas populações. Se sua segurança e eficácia forem estabelecidas para uso peridural, intratecal e perineural, ele ocupará um lugar potencialmente valioso no arsenal analgésico para uso contra a dor pós-operatória e poderá reduzir substancialmente o custo e as complicações associadas ao cateter e às bombas de infusão de anestésico local. Além disso, os efeitos poupadores de opioides da bupivacaína MVL são valiosos na redução potencial dos efeitos colaterais relacionados aos opioides. Isto, por sua vez, pode reduzir internações hospitalares indesejadas relacionadas à dor pós-operatória ou aos efeitos colaterais dos opioides.

Em resumo, a literatura atual que estuda a bupivacaína MVL demonstrou, em geral, analgesia prolongada e redução dos efeitos colaterais dos opióides em comparação com o placebo. No entanto, a sua maior eficácia analgésica (e relação custo-eficácia) em comparação com a bupivacaína pura em vários contextos clínicos precisa de ser avaliada em ensaios clínicos com potência adequada. Atualmente, a literatura apoia apenas um papel limitado da bupivacaína MVL. Isso pode mudar à medida que estudos maiores forem realizados.

## Reconhecimentos

A Figura 1 e uma cópia das Referências 23, 25, 39 e 40 foram fornecidas por Pacira Pharmaceuticals, Inc, 5 Sylvan Way, Parsippany, NJ 07054. A empresa não contribuiu na preparação ou edição deste manuscrito.

## Divulgação

Os autores não relatam conflitos de interesse neste trabalho.

## Referências

- Acerbi A, Parisi D. A evolução da dor. In: Costa FA, Rocha LM, Costa E, Harvey I, Coutinho A, editores. *Avanços na Vida Artificial*. ECAL 2007: Anais da 9ª Conferência Anual sobre Avanços na Vida Artificial; 10 a 14 de setembro de 2007; Lisboa, Portugal. Berlim: Springer; 2007: 816–824.
- Loeser JD, Melzack R. Pain: uma visão geral. *Lanceta*. 1999;353(9164): 1607–1069.
- Breivik H. Tratamento da dor. *Baillieres Clin Anesthesiol*. 1994;8(4): 775–795.
- Koppert W, Schmelz M. O impacto da hiperalgesia induzida por opióides na dor pós-operatória. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*. 2007;21(1):65–83.
- Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiáceos e idosos: uso e efeitos colaterais. *Clin Interv Envelhecimento*. 2008;3(2):273–278.
- Buvanendran A, Kroin JS. Analgesia multimodal para controle da dor aguda pós-operatória. *Curr Opin Anesthesiol*. 2009;22(5):588–593.
- Dahl V, Raeder JC. Analgesia pós-operatória não opioide. *Acta Anesthesiol Scand*. 2000;44(10):1191–1203.
- Tuncer S, Aysolmaz G, Reisli R, Erol A, Yalçın N, Yosunkaya A. Os efeitos da administração de infusão subfacial de levobupivacaína com o sistema de bomba de dor ON-Q na analgesia pós-operatória e no consumo de tramadol em operações cesarianas. *Agri*. 2010;22(2):73–78.
- Borgeat A, Ekatothramis G. Anestesia para cirurgia de ombro. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*. 2002;16(2):211–225.
- Osada R, Zukawa M, Seki E, Kimura T. Bloqueio contínuo de nervos periféricos no antebraço para trauma grave na mão. *Cirurgia de mão*. 2011;16(3):239–244.
- Chelly JE, Delaunay L, Williams B, Borghi B. Infusões ambulatoriais de extremidades inferiores. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*. 2002;16(2): 311–320.
- Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al. O bloqueio contínuo de nervos periféricos proporciona controle superior da dor aos opioides? Uma meta-análise. *Anesth Analg*. 2006;102(1):248–257.
- Chelly JE, Ghisi D, Fanelli A. Bloqueios contínuos de nervos periféricos no tratamento da dor aguda. *Ir J Anaesth*. 2010;105 Suplemento 1:86–96.
- Mantripragada S. Um depósito à base de lipídios (tecnologia DepoFoam) para administração de medicamentos de liberação sustentada. *Res lipídicos prog*. 2002;41(5): 392–406.
- Novo RRC. Influência das características dos lipossomas nas suas propriedades e destino. In: Philippon JR, Schuber F, editores. *Lipossomas como ferramentas na pesquisa básica e na indústria*. Boca Raton: CRC Press; 1995:3–20.
- Mowat JJ, Mok MJ, MacLeod BA, Madden TD. Bupivacaína lipossomal. Bloqueio nervoso de longa duração usando grandes vesículas unilamelares que exibem um gradiente de prótons. *Anesthesiology*. 1996;85(3): 635–643.
- Ostro MJ, Cullis PR. Uso de lipossomas como sistemas de administração de medicamentos injetáveis. *Am J Hosp Pharm*. 1989;46(8):1576–1587.
- Richard BM, Ott LR, Haan D, et al. A avaliação de segurança e tolerabilidade da bupivacaína DepoFoam (injeção de lipossoma de liberação prolongada de bupivacaína) administrada por infiltração de incisão em coelhos e cães. *Especialista Opin Investig Drogas*. 2011;20(10):1327–1341.
- Richard BM, Newton P, Ott LR, et al. A segurança do EXPAREL® (suspensão injetável de lipossoma de bupivacaína) administrada por bloqueio de nervo periférico em coelhos e cães. *J Drug Deliv* [Série na Internet]. Janeiro de 2012 [citado em 2 de julho de 2012];962101:[10 p.]. <http://www.hindawi.com/journals/jdd/2012/962101/>. Acessado em 2 de julho de 2012.
- Dullenkopf A, Borgeat A. Anestésicos locais. Diferenças e semelhanças nos “-cains”. *Anestesiologia*. 2003;52(4):329–340.
- Covino BG. Farmacologia dos agentes anestésicos locais. *Ir J Anaesth*. 1986;58(7):701–716.
- Davidson EM, Barenholz Y, Cohen R, Haroutiunian S, Kagan L, Ginosar Y. Alta dose de bupivacaína carregada remotamente em lipossomas multivesiculares demonstra liberação lenta do medicamento sem concentrações plasmáticas tóxicas sistêmicas após administração subcutânea em humanos. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1018–1023.
- Langford RM, Chappell GM, Karrasch JA. Uma única administração de DepoBupivacaína (TM) no intraoperatório resulta em bupivacaína plasmática detectável prolongada e analgesia em pacientes submetidos à correção de hérnia inguinal. Pôster apresentado em: 62ª Assembleia Anual de Pós-Graduação da Sociedade de Anestesiologistas do Estado de Nova York; 12 a 16 de dezembro de 2008; Nova York, NY.
- Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B, et al. O metabolismo oxidativo da bupivacaína em pipercolililidina em humanos é catalisado principalmente pelo CYP3A. *Descarte de Metab de Medicamentos*. 2000;28(4):383–385.
- Onel E, Warnott K, Lambert W, Patou G. Farmacocinética da depobupivacaína (EXPAREL<sub>LM</sub>), uma nova injeção lipossomal de bupivacaína de liberação prolongada, em voluntários com insuficiência hepática moderada. Pôster apresentado em: 112ª Reunião Anual da Sociedade Americana de Farmacologia Clínica e Terapêutica; 3 a 6 de março de 2011; Dallas, Texas.

26. Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA. *Etiqueta FDA aprovada em 28/10/2011 (PDF) para EXPAREL*. Silver Spring dos EUA, MD: Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022496s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022496s000lbl.pdf). Acessado em 01 de maio de 2012.
27. Gorfine SR, Onel E, Patou G, Krivokapic ZV. Injeção de lipossomas de liberação prolongada de bupivacaína para analgesia pós-cirúrgica prolongada em pacientes submetidos à hemorroidectomia: um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Dis cólon reto*. 2011;54(12):1552-1559.
28. Golf M, Daniels SE, Onel E. Um ensaio de fase 3, randomizado e controlado por placebo de DepoFoam®bupivacaína (analgésico local de bupivacaína de liberação prolongada) em joanectomia. *Adv Ter*. 2011;28(9):776-788.
29. Smoot JD, Bergese SD, Onel E, Williams HT, Hedden W. A eficácia e segurança da bupivacaína DepoFoam em pacientes submetidas a mastoplastia de aumento submuscular, cosmética e bilateral: um estudo randomizado, duplo-cego e de controle ativo. *Esteta Surg J*. 2012;32(1):69-76.
30. Bramlett K, Onel E, Viscusi ER, Jones K. Um estudo randomizado, duplo-cego e de variação de dose comparando a infiltração de bupivacaína DepoFoam na ferida, uma bupivacaína lipossomal de liberação prolongada, com bupivacaína HCl para analgesia pós-cirúrgica em artroplastia total de joelho. *Joelho*. No prelo: 27 de janeiro de 2012.
31. Boogaerts JG, Lafont ND, Declercq AG, et al. Administração peridural de bupivacaína associada a lipossomas para o tratamento da dor pós-cirúrgica: um primeiro estudo. *J Clin Anesth*. 1994;6(4):315-320.
32. AstraZeneca Canadá. *Informações de prescrição de bupivacaína*. Mississauga, ON: AstraZeneca Canada Inc. Disponível em: [http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/SENSORCAINE\\_PM\\_en.pdf](http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/SENSORCAINE_PM_en.pdf). Acessado em 28 de abril de 2012.
33. Tucker GT, Mather LE. Farmacocinética clínica dos anestésicos locais. *Farmacocina Clin*. 1979;4(4):241-278.
34. Wolfe JW, Butterworth JF. Toxicidade sistêmica do anestésico local: atualização sobre mecanismos e tratamento. *Curr Opin Anesthesiol*. 2011;24(5):561-566.
35. Yang S, Abrahams MS, Hurn PD, Grafe MR, Kirsch JR. A toxicidade das células de Schwann do anestésico local depende do tempo e da concentração. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(5):444-451.
36. Zink W, Graf BM. Miotoxicidade do anestésico local. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(4):333-340.
37. Gómez-Arnau JI, Yangüela J, González A, et al. Diplopia relacionada à anestesia após cirurgia de catarata. *Ir J Anaesth*. 2003;90(2):189-193.
38. Vl. avocetiu C, Sevan S, CiucaM. Diplopia por miopatia tóxica após cirurgia de catarata. *Oftalmologia*. 2008;52(4):77-82.
39. Bergese SD, Onel E, Morren M, Morganroth J. A injeção de lipossoma de liberação prolongada de bupivacaína exibe um perfil de segurança cardíaca favorável. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(2):145-151.
40. Naseem A, Harada T, Wang D, et al. A injeção de lipossomas de liberação prolongada de bupivacaína não prolonga o intervalo QTc em um estudo QT/QTc completo em voluntários saudáveis. *J Clin Pharmacol*. EPUB 4 de novembro de 2011.
41. Minkowitz HS, Onel E, Patronella CK, Smoot JD. Um estudo observacional de dois anos avaliando a segurança da bupivacaína DepoFoam após mastoplastia de aumento. *Esteta Surg J*. 2012;32(2):186-193.
42. Pinto LM, Pereira R, de Paula E, de Nucci G, Santana MH, Donato JL. Influência dos anestésicos locais lipossomais na agregação plaquetária in vitro. *J Lipossoma Res*. 2004;14(1-2):51-59.
43. Farmacêutica Pacira *Monografia do produto Exparel (suspensão injetável de lipossoma de bupivacaína)*. Parsippany, NJ: Pacira Pharmaceuticals, Inc. Disponível em: [http://www.exparel.com/pdf/Exparel\\_Monograph.pdf](http://www.exparel.com/pdf/Exparel_Monograph.pdf). Acessado em 01 de maio de 2012.

## Jornal de Pesquisa sobre Dor

Pombaimprensa

### Publique seu trabalho nesta revista

O Journal of Pain Research é um periódico on-line internacional, revisado por pares e de acesso aberto, que acolhe descobertas laboratoriais e clínicas nas áreas de pesquisa da dor e prevenção e tratamento da dor. Pesquisas originais, revisões, relatórios de simpósios, formação de hipóteses e comentários são considerados para publicação.

Envie seu manuscrito aqui: <http://www.dovepress.com/journal-of-pain-research-journal>

O sistema de gerenciamento de manuscritos é totalmente online e inclui um sistema de revisão por pares muito rápido, justo e fácil de usar. Visite <http://www.dovepress.com/testimonials.php> para ler citações reais de autores publicados.