

*SÍLVIA ELAINE RODOLFO DE SÁ LORENA*

**EFEITOS HEMODINÂMICOS E  
ELETROCARDIOGRÁFICOS DA INTOXICAÇÃO  
AGUDA DE BUPIVACAÍNA, LEVOBUPIVACAÍNA  
E MISTURA COM EXCESSO ENANTIOMÉRICO DE 50%.  
ESTUDO EXPERIMENTAL EM SUÍNOS**

*CAMPINAS*

*2007*

*SÍLVIA ELAINE RODOLFO DE SÁ LORENA*

**EFEITOS HEMODINÂMICOS E  
ELETROCARDIOGRÁFICOS DA INTOXICAÇÃO  
AGUDA DE BUPIVACAÍNA, LEVOBUPIVACAÍNA  
E MISTURA COM EXCESSO ENANTIOMÉRICO DE 50%.  
ESTUDO EXPERIMENTAL EM SUÍNOS**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual  
de Campinas, para obtenção do título de Mestre em  
Cirurgia, área de concentração em Cirurgia.*

***ORIENTADOR: PROF. DR. ARTUR UDELSMANN***

***CAMPINAS***

***2007***

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

L886e Lorena, Silvia Elaine Rodolfo de Sá  
Efeitos hemodinâmicos e eletrocardiográficos da intoxicação aguda de bupivacain, levobupivacaina e mistura com excesso enantiométrico de 50%. Estudo experimental em suínos / Silvia Elaine Rofolfo de Sá Lorena. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientador : Artur Udelsmann  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Anestésicos locais. 2. Bupivacaina. I. Udelsmann, Artur.  
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências  
Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Hemodynamic effects and electrocardiographics of the acute intoxication with bupivacaine, levobupivacaine and 50% enantiometric excess mixture. An experimental study in pigs**

**Keywords:** • Anesthtics, local  
• Bupivacaine

**Área de concentração : Cirurgia**  
**Titulação: Mestre em Cirurgia**

**Banca examinadora: Prof Dr Artur Udelsmann**  
**Prof Dr Nelson Adami Andreollo**  
**Prof Dr Francisco Teixeira Neto**

**Data da defesa: 10-01- 2007**

---

## Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

---

---

Orientador: Prof. Dr. Artur Udelsmann

---

---

### Membros:

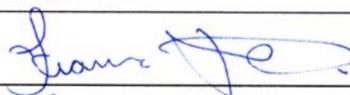
---

1. Prof. Dr. Artur Udelsmann



---

2. Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto



---

3. Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo



Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 10/01/2007

---

## ***DEDICATÓRIA***

*Aos meus pais, Antonio Carlos e Suely, que me incentivaram e apoiaram. Ao meu marido Eduardo que sempre esteve presente.*

*"Existem apenas duas maneiras de ver a vida. Uma é pensar que não existem milagres e a outra é que tudo é um milagre."*

***Albert Einstein***

## **AGRADECIMENTOS**

---

Várias foram as contribuições para que este trabalho fosse concluído a contento. A todas essas pessoas registro a minha gratidão.

Ao professor Dr. Artur Uldesmann agradeço pela oportunidade e orientação constante que demonstrou ao longo da construção desta tese, enriquecendo-a com sua maneira exigente e crítica possibilitando o alcance dos objetivos.

Ao professor doutor Nelson Adami Andreollo, chefe do departamento de cirurgia da UNICAMP, agradeço por participar da banca de mestrado contribuindo com suas reflexões para melhoria do nosso estudo.

Ao professor doutor Francisco Teixeira Neto, professor de anestesiologia veterinária da UNESP Botucatu, a quem compartilho diversos interesses comuns, agradeço pela participação na banca de mestrado que, certamente, tornou este trabalho mais rico com sua experiência, conhecimento e crítica criativa.

Aos amigos William, Ana Moraes, Dito e Miguel pelo auxílio e apoio durante todo o período de pesquisa. Agradeço também a disposição e dedicação constante dispensada.

À UNICAMP por ceder o Laboratório de Anestesia Experimental do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental para realização dos experimentos. Aos departamentos de estatística, áudio visual, editoração e gráfica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP que viabilizaram o feito desta tese.

À indústria farmacêutica Cristália por ter cedido os fármacos e os animais que possibilitaram a realização deste projeto.

*"Semeia um pensamento e colherás um desejo; semeia um desejo e colherás a ação; semeia a ação e colherás um hábito; semeia o hábito e colherás o caráter."*

**TIHAMER TOTH**

	<b><i>PÁG.</i></b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xvi</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xviii</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>1.1- Objetivos</b> .....	28
<b>2- MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	29
<b>2.1- Local de experimentação</b> .....	30
<b>2.2- Animais utilizados</b> .....	30
<b>2.3- Drogas utilizadas</b> .....	31
<b>2.4- Procedimento</b> .....	31
<b>2.5- Tempos</b> .....	38
<b>2.6- Estatística</b> .....	38
<b>3- RESULTADOS</b> .....	40
<b>4- DISCUSSÃO</b> .....	75
<b>5- CONCLUSÃO</b> .....	85
<b>6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	87

DC – débito cardíaco  
FC – frequência cardíaca  
Hb - hemoglobina  
Ht- hematócrito  
IC – índice cardíaco  
IS – índice sistólico  
IRVP – resistência vascular pulmonar  
IRVS – índice da resistência vascular sistêmica  
ITSVD – índice do trabalho sistólico do ventrículo direito  
ITSVE - índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo  
PAD – pressão arterial diastólica  
PAM – pressão arterial média  
PAS – pressão arterial sistólica  
PAPD – pressão diastólica da artéria pulmonar  
PAPM – pressão média da artéria pulmonar  
PAPS – pressão sistólica da artéria pulmonar  
PCP – pressão capilar pulmonar  
PVC – pressão venosa central  
RVS – resistência vascular sistêmica  
RVP – resistência vascular pulmonar  
SC – superfície corpórea  
TSVD - trabalho sistólico do ventrículo direito  
TSVE – trabalho sistólico do ventrículo esquerdo  
VS - volume sistólico

	<i>PÁG.</i>
<b>Tabela 1.0-</b> Comparação das variáveis de interesse entre grupos em relação ao sexo.....	41
<b>Tabela 1.1-</b> Comparação das variáveis de peso, hematócrito, hemoglobina e superfície corpórea.....	42
<b>Tabela 2.0-</b> Estatística descritiva do débito cardíaco por grupo e tempo.....	43
<b>Tabela 3.0-</b> Estatística descritiva dos índices cardíacos por grupo e tempo..	44
<b>Tabela 4.0-</b> Estatística descritiva da pressão arterial sistólica por grupo e tempo.....	45
<b>Tabela 5.0-</b> Estatística descritiva da pressão arterial média por grupo e tempo.....	46
<b>Tabela 6.0-</b> Estatística descritiva da pressão arterial diastólica por grupo e tempo.....	47
<b>Tabela 7.0-</b> Estatística descritiva da pressão venosa central por grupo e tempo.....	48
<b>Tabela 8.0-</b> Estatística descritiva da pressão da artéria pulmonar sistólica por grupo e tempo.....	49
<b>Tabela 9.0-</b> Estatística descritiva da pressão da artéria pulmonar média por grupo e tempo.....	50
<b>Tabela 10.0-</b> Estatística descritiva da pressão da artéria pulmonar diastólica por grupo e tempo.....	51
<b>Tabela 11.0-</b> Estatística descritiva da pressão da artéria pulmonar ocluída por grupo e tempo.....	52

<b>Tabela 12.0-</b>	Estatística descritiva da frequência cardíaca por grupo e tempo.....	53
<b>Tabela 13.0-</b>	Estatística descritiva do volume sistólico por grupo e tempo.....	54
<b>Tabela 14.0-</b>	Estatística descritiva do índice sistólico por grupo e tempo.....	55
<b>Tabela 15.0-</b>	Estatística descritiva da resistência vascular sistêmica por grupo e tempo.....	56
<b>Tabela 16.0-</b>	Estatística descritiva do índice de resistência vascular sistêmica por grupo e tempo.....	57
<b>Tabela 17.0-</b>	Estatística descritiva da resistência vascular pulmonar por grupo e tempo.....	58
<b>Tabela 18.0-</b>	Estatística descritiva do índice de resistência vascular pulmonar por grupo e tempo.....	59
<b>Tabela 19.0-</b>	Estatística descritiva do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo por grupo e tempo.....	60
<b>Tabela 20.0-</b>	Estatística descritiva do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo por grupo e tempo.....	61
<b>Tabela 21.0-</b>	Estatística descritiva do trabalho sistólico do ventrículo direito por grupo e tempo.....	62
<b>Tabela 22.0-</b>	Estatística descritiva do índice do trabalho sistólico do ventrículo direito por grupo e tempo.....	63
<b>Tabela 23.0-</b>	Bloqueio sino atrial.....	64
<b>Tabela 23.1-</b>	Aumento do PR.....	65
<b>Tabela 23.2-</b>	Bloqueio intra atrial.....	66
<b>Tabela 23.3-</b>	Bloqueio ramo esquerdo.....	67
<b>Tabela 23.4-</b>	Bloqueio de ramo direito.....	68

<b>Tabela 23.5-</b>	Bloqueio AV de 2° grau tipo I.....	69
<b>Tabela 24.0-</b>	Ritmo Juncional.....	70
<b>Tabela 24.1-</b>	Fibrilação Atrial.....	71
<b>Tabela 24.2-</b>	Arritmia Sinusal.....	71
<b>Tabela 24.3-</b>	Taquicardia Supra Ventricular.....	72
<b>Tabela 24.4-</b>	Taquicardia Ventricular.....	73
<b>Tabela 24.5-</b>	Extrassístole Ventricular.....	74

	<i>PÁG.</i>
<b>Figura 1.0-</b> Mecanismo de ação dos anestésicos locais.....	22
<b>Figura 2.0-</b> Fórmula estrutural da bupivacaína.....	23
<b>Figura 3.0-</b> Esquema demonstrando os enantiômeros: drogas idênticas com configuração de átomos diferentes.....	26
<b>Figura 4.0-</b> Bomba de infusão Life Med – 2001.....	32
<b>Figura 5.0-</b> Visualização da artéria (A) e veia (B) femoral dissecadas.....	33
<b>Figura 6.0-</b> Cateter de Swan Ganz de três vias e termistor incorporado para mensuração do débito cardíaco.....	33
<b>Figura 7.0-</b> Posicionamento final do cateter de Swan Ganz 7F.....	34
<b>Figura 8.0-</b> Hemoxímetro – OSM 3 <sup>®</sup> utilizado para obtenção de hematócrito e hemoglobina.....	37
<b>Figura 9.0-</b> Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio sino atrial.....	65
<b>Figura 10.0-</b> Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando aumento do intervalo PR.....	65
<b>Figura 11.0-</b> Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando aumento do intervalo PR.....	65
<b>Figura 12.0-</b> Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando aumento do intervalo PR.....	66
<b>Figura 13.0-</b> Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando bloqueio intra – atrial.....	66

<b>Figura 14.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando bloqueio intra – atrial.....	66
<b>Figura 15.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio sino – atrial.....	67
<b>Figura 16.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando bloqueio de ramo esquerdo.....	67
<b>Figura 17.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando bloqueio de ramo esquerdo.....	67
<b>Figura 18.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio de ramo esquerdo.....	68
<b>Figura 19.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando bloqueio de ramo direito.....	68
<b>Figura 20.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando bloqueio de ramo direito.....	68
<b>Figura 21.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio de ramo direito.....	69
<b>Figura 22.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando bloqueio átrio ventricular de 2 grau do tipo 1.....	69
<b>Figura 23.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio átrio ventricular de 2° grau do tipo 1.....	69
<b>Figura 24.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando ritmo juncional.....	70
<b>Figura 25.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando fibrilação atrial.....	71
<b>Figura 26.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando fibrilação atrial.....	71

<b>Figura 27.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando arritmia sinusal.....	72
<b>Figura 28.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando arritmia sinusal.....	72
<b>Figura 29.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando arritmia sinusal.....	72
<b>Figura 30.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando taquicardia supraventricular.....	73
<b>Figura 31.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando taquicardia ventricular.....	73
<b>Figura 32.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando taquicardia ventricular não sustentada.....	73
<b>Figura 33.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando taquicardia ventricular sustentada.....	74
<b>Figura 34.0-</b>	Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando extrassístole ventricular.....	74
<b>Figura 35.0-</b>	Resumo do controle do débito cardíaco.....	83

	<i>PÁG.</i>
<b>Gráfico 1.0-</b> Débito cardíaco.....	43
<b>Gráfico 2.0-</b> Índices cardíacos.....	44
<b>Gráfico 3.0-</b> Pressão arterial sistólica.....	45
<b>Gráfico 4.0-</b> Pressão arterial média.....	46
<b>Gráfico 5.0-</b> Pressão arterial diastólica.....	47
<b>Gráfico 6.0-</b> Pressão venosa central.....	48
<b>Gráfico 7.0-</b> Pressão da artéria pulmonar sistólica.....	49
<b>Gráfico 8.0-</b> Pressão da artéria pulmonar média.....	50
<b>Gráfico 9.0-</b> Pressão da artéria pulmonar diastólica.....	51
<b>Gráfico 10.0-</b> Pressão da artéria pulmonar ocluída.....	52
<b>Gráfico 11.0-</b> Frequência cardíaca.....	53
<b>Gráfico 12.0-</b> Volume sistólico.....	54
<b>Gráfico 13.0-</b> Índices sistólicos.....	55
<b>Gráfico 14.0-</b> Resistências vascular sistêmica.....	56
<b>Gráfico 15.0-</b> Índices de resistência vascular sistêmica.....	57
<b>Gráfico 16.0-</b> Resistência vascular pulmonar.....	58
<b>Gráfico 17.0-</b> Índices de resistência vascular pulmonar.....	59
<b>Gráfico 18.0-</b> Trabalho sistólico do ventrículo esquerdo.....	60
<b>Gráfico 19.0-</b> Índices de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo.....	61
<b>Gráfico 20.0-</b> Trabalho sistólico do ventrículo direito.....	62
<b>Gráfico 21.0-</b> Índice do trabalho sistólico do ventrículo direito.....	63

	<i>PÁG.</i>
<b>Quadro 1.0-</b> Efeitos da intoxicação de anestésicos locais no sistema cardiovascular.....	24
<b>Quadro 2.0-</b> Demonstrativo de número de animais machos e fêmeas utilizados no experimento e seus respectivos pesos.....	30
<b>Quadro 3.0-</b> Comparação das variáveis hematócrito e hemoglobina dos grupos B, L e E com os valores normais.....	42

***RESUMO***

Até recentemente, a bupivacaína tem sido o anestésico de escolha nos bloqueios locorreionais em razão da qualidade da anestesia proporcionada e pela sua duração. Apesar disso, sua toxicidade cardiovascular preocupa os anesthesiologistas que procuram novas opções farmacológicas com menor grau desse inconveniente. Uma destas é o seu isômero levógiro, a levobupivacaína, que por uma menor afinidade aos receptores dos canais de sódio da célula cardíaca, seria menos cardiotóxica. Em nosso meio está disponível a apresentação contendo 75% do isômero levógiro e 25% do isômero dextrógiro, denominada mistura com excesso enantiomérico de 50%. O objetivo desse estudo foi avaliar as repercussões hemodinâmicas da injeção intravascular de dose tóxica desses três agentes, buscando encontrar qual deles tem menor impacto em caso de acidente. Suínos da raça Large White foram anestesiados com tiopental, intubados e ventilados mecanicamente, sendo em seguida instalada monitorização hemodinâmica com cateter de Swan-Ganz e pressão invasiva para estudo das variáveis hemodinâmicas. Após repouso, foram divididos aleatoriamente em três grupos e realizada intoxicação duplamente encoberta com um dos agentes na dose de 4 mg.kg<sup>-1</sup>. Os resultados hemodinâmicos foram avaliados durante 30 minutos. Aos resultados foram aplicados testes estatísticos para comparação entre os grupos. A mistura com excesso enantiomérico de 50% e a levobupivacaína causaram maiores repercussões hemodinâmicas do que a mistura racêmica, sendo estas mais pronunciadas com o primeiro agente. Estes resultados se opõem aos encontrados em humanos, particularmente quando da utilização do isômero levógiro puro, mas estão de acordo com resultados recentes também em animais. Extrapolar dados obtidos em suínos para seres humanos exige muita cautela e novos estudos são necessários. Em suínos, a mistura com excesso enantiomérico de 50% particularmente, e a levobupivacaína mostraram-se mais tóxicas quando administradas por via venosa do que a bupivacaína racêmica.

***ABSTRACT***

Until recently, bupivacaine had been the anesthetic of choice for loco-regional blocks due to the quality and duration of the anesthesia. But its cardiovascular toxicity is a source of concern for anesthesiologists who seek new pharmacological options with a smaller degree of this problem. Its levorotatory isomer, levobupivacaine, that would be less cardiotoxic due a smaller affinity for the receptors of the sodium channels of the cardiac cell, is one of these options. In Brazil, a presentation containing 75% of the levorotatory isomer and 25% of the destrorotatory isomer, called 50 % enantiomeric excess mixture is available. The aim of this study was to evaluate the hemodynamic repercussions of the intravascular injection of a toxic dose of those three agents to determine which one has the least impact in the case of an accident. Large White pigs were anesthetized with tiopental, intubated, and placed on mechanical ventilation. Hemodynamic monitoring was achieved with Swan-Ganz catheter and invasive blood pressure. After period of rest, the animals were randomly divided in three groups. The intoxication was performed, on a double-blind fashion, with 4 mg. Kg<sup>-1</sup> of one of the drugs. Hemodynamic parameters were evaluated during 30 minutes. Analytical tests were used to compare the results among the groups. The 50 % enantiomeric excess mixture and levobupivacaine has greater hemodynamic repercussions than the racemic mixture, which were more pronounced with the first drug. These results go against those found in humans, especially regarding the pure levorotatory isomer, but are similar to recent results reported in animals. One should be careful when extrapolating the data obtained in pigs to humans and further studies are necessary. In pigs, the 50% enantiomeric excess mixture, in particular, and levobupivacaine were more toxic when administered intravenously than racemic bupivacaine.

## ***1- INTRODUÇÃO***

Anestésicos locais são drogas que bloqueiam de forma reversível a condução de impulsos nervosos ao longo dos axônios e de outras membranas excitáveis que utilizam os canais de sódio como meios primários da geração do potencial de ação. (STRICHARTZ e COVINO, 1993; HONDEGHEM e MILLER, 1994; FOSTER e MARKHAM, 2000; VIANNA e MODOLO, 2000; FERREIRA, 2001; PEREIRA, 2001). Essas drogas permitem, quando administradas em troncos nervosos, eliminar a percepção dolorosa sem provocar inconsciência (FOSTER e MARKHAM, 2000, FITZPATRICK, 2003).

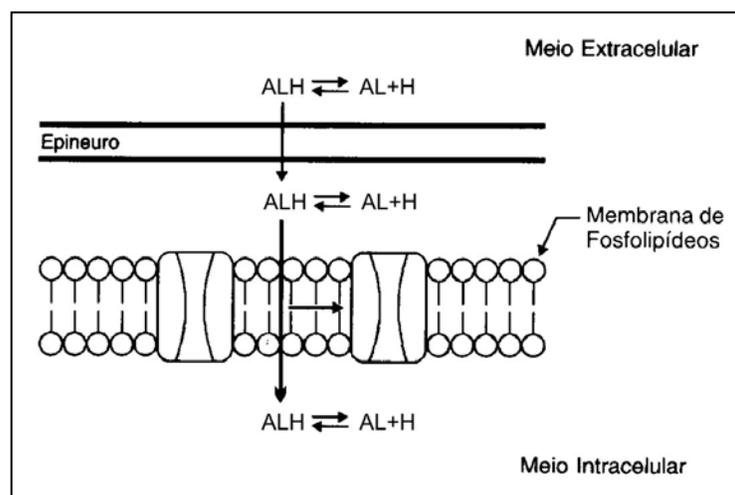
A maioria dos agentes anestésicos consiste numa molécula com um radical aromático que é a porção lipossolúvel do fármaco, sendo responsável pela sua penetração no nervo. Esse radical aromático é conectado a uma cadeia intermediária que representa o elemento estrutural do anestésico local. As variações dessa cadeia intermediária levam a variação tanto da potência como da toxicidade dos anestésicos locais, ou seja, quanto maior o número carbonos dessa cadeia, maior a potência e a toxicidade (STRICHARTZ e COVINO, 1993; HONDEGHEM e MILLER, 1994; MANICA, 1997; VIANNA e MODOLO, 2000; FERREIRA, 2001; PEREIRA, 2001; FITZPATRICK, 2003).

A essas duas estruturas está ligado um grupo amina que é a porção ionizável da molécula que vai sofrer a influência do pH do meio. Esse grupo determina a velocidade de ação dos anestésicos locais. De acordo com a natureza química da ligação entre o radical aromático e o grupamento amina, os anestésicos locais são divididos em dois grupos que possuem estruturas e propriedades diferentes: ésteres e amidas (STRICHARTZ e COVINO, 1993; HONDEGHEM e MILLER, 1994; VIANNA e MODOLO, 2000; FERREIRA, 2001; PEREIRA, 2001; FITZPATRICK, 2003).

Os anestésicos locais atravessam as membranas do nervo por difusão, obedecendo a um gradiente de concentração que depende basicamente da lipossolubilidade e concentração da droga e do pH do meio. Como anestésicos locais são bases fracas com pH variando de 8 a 9, nos tecidos, eles tendem a ficar na maior proporção na sua forma ionizada, tendo portanto, maior dificuldade em atravessar barreiras celulares. Sendo assim, a penetração do anestésico local se faz gradativamente através de sua forma não ionizada e sua ação se dá através da forma ionizada (STRICHARTZ e COVINO, 1993; CORTOPASSI, FANTONI e BERNARDI, 1999; PEREIRA, 2001; FITZPATRICK, 2003).

O mecanismo de ação dos anestésicos locais envolve interações do mesmo com canais de sódio. A ligação dos anestésicos locais aos canais de  $\text{Na}^+$  depende da conformação do canal (aberto, fechado, em repouso e inativo), que depende da variação de voltagem existente na membrana, sendo, portanto um fenômeno voltagem dependente (STRICHARTZ e COVINO, 1993; CORTOPASSI, FANTONI e BERNARDI, 1999; PEREIRA, 2001; FITZPATRICK, 2003).

O anestésico local penetra no nervo sob a forma molecular (ALH), sendo que as formas protonadas ( $\text{AL}+\text{H}^+$ ) não atravessam as membranas celulares (figura 1.0). À medida que vai atravessando os vários compartimentos, antes de chegar à fibra nervosa, vai sofrendo novas dissociações e apenas as formas moleculares atravessam barreira celulares até atingir a fibra nervosa. Neste local, o anestésico atravessa a membrana de fosfolipídeos e, no meio intracelular, novamente se dissocia e a porção protonada vai interagir com o canal de sódio, do lado interno da membrana (CORTOPASSI, FANTONI e BERNARDI, 1999).

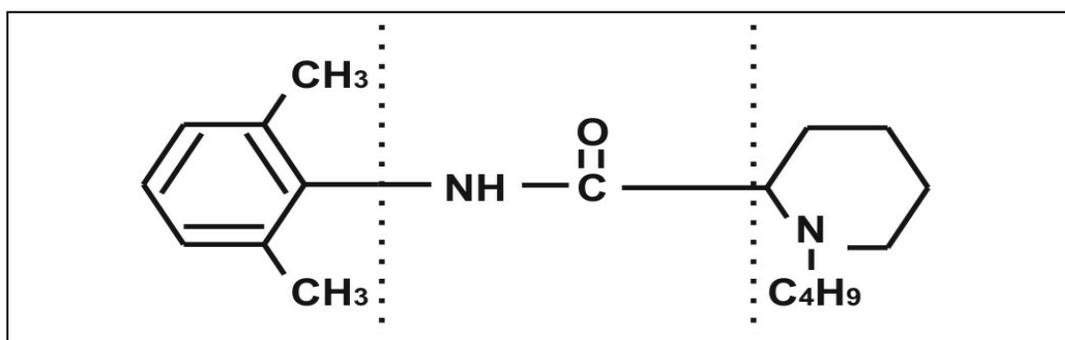


**Figura 1.0-** Mecanismo de ação dos anestésicos locais (Fonte: CORTOPASSI, FANTONI e BERNARDI, 1999).

A transmissão de impulsos depende do gradiente elétrico da membrana nervosa, a qual, por sua vez, dependem da troca dos íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) e potássio ( $\text{K}^+$ ). A aplicação de um estímulo físico, químico ou elétrico de intensidade suficiente leva a alteração no estado de repouso da membrana (de - 90 mV a - 60 mV), subsequente despolarização do nervo e propagação do impulso. A despolarização ocorre devido à abertura dos canais permitindo um influxo de íons  $\text{Na}^+$  do espaço extracelular para o intracelular (VIANNA e MODOLO, 2000; FITZPATRICK, 2003).

Quanto maior o número de canais na forma inativada e aberta, mais fácil será a ação do anestésico local. Na repolarização, após o desaparecimento do impulso nervoso, o  $\text{Na}^+$  é expulso do interior da célula, devido a um processo ativo que consome energia, conhecido como bomba de sódio – potássio, ao mesmo tempo em que se repõe o  $\text{K}^+$  perdido durante a despolarização (VIANNA e MODOLO, 2000; FITZPATRICK, 2003).

A bupivacaína é uma droga sintética que foi preparada por A. F. Ekesntam em 1963, por causa da sua longa duração de ação ela é freqüentemente utilizada para realização de anestesia epidural e para realização de outras técnicas de anestesia regional (Figura 2.0). É o anestésico local de longa ação mais utilizado nas últimas décadas incluindo cirurgias obstétricas e não obstétricas (COLLINS, 1993; CORTOPASSI, FANTONI e BERNARDI, 1999; FOSTER e MARKHAM, 2000, GROBAN, 2001; GRISTWOOD, 2002, TANAKA, SOUZA e SALVAGGIO, 2003, CASATI e PUTZU, 2005).



**Figura 2.0-** Fórmula estrutural da bupivacaína (Fonte: modificado de VIANNA e MODOLO, 2000).

Albright (1979) publicou um editorial alarmante sobre uma série de incidentes após injeção intravascular inadvertida de bupivacaína durante a realização de anestesia peridural, resultando em colapso cardiovascular, com recuperação refratária podendo levar à morte. Foi observado também que além desse efeito disritmogênico, a bupivacaína tinha a cardiotoxicidade aumentada em gestantes. Isso ficou provado através do estudo de Morishima *et al* (1985), que mostraram ser a dose letal de infusão de bupivacaína 60% menor em ovelhas prenhes quando comparada com outro grupo de ovelhas não prenhes.

Esses inesperados acidentes com o uso da bupivacaína estimularam uma busca por alternativas mais seguras, no que diz respeito a complicações cardiovasculares (quadro 1.0) bem como uma menor toxicidade no sistema nervoso central (LEFRANT *et al*, 2001; GONÇALVES e LAURETTE e MATTOS, 2003; LEFRANT *et al*, 2003; TANAKA, SOUZA e SALVAGGIO, 2003; ROYSE e ROYSE, 2005).

**Quadro 1.0-** Efeitos da intoxicação de anestésicos locais no sistema cardiovascular.

<b>Efeitos no sistema cardiovascular</b>
<b>Toxicidade média</b>
<p>↑ do intervalo PR</p> <p>↑ da duração QRS</p> <p>↓ do débito cardíaco</p> <p>↓ da pressão sanguínea</p>
<b>Toxicidade severa</b>
<p>↑↑ intervalo PR</p> <p>↑↑ duração QRS</p> <p><b>Bradicardia sinusal</b></p> <p><b>Bloqueio átrio ventricular</b></p> <p>↓↓ débito cardíaco</p> <p>↓↓ hipotensão</p> <p><b>Assistolia</b></p>

Fonte: modificado de COVINO, 1988.

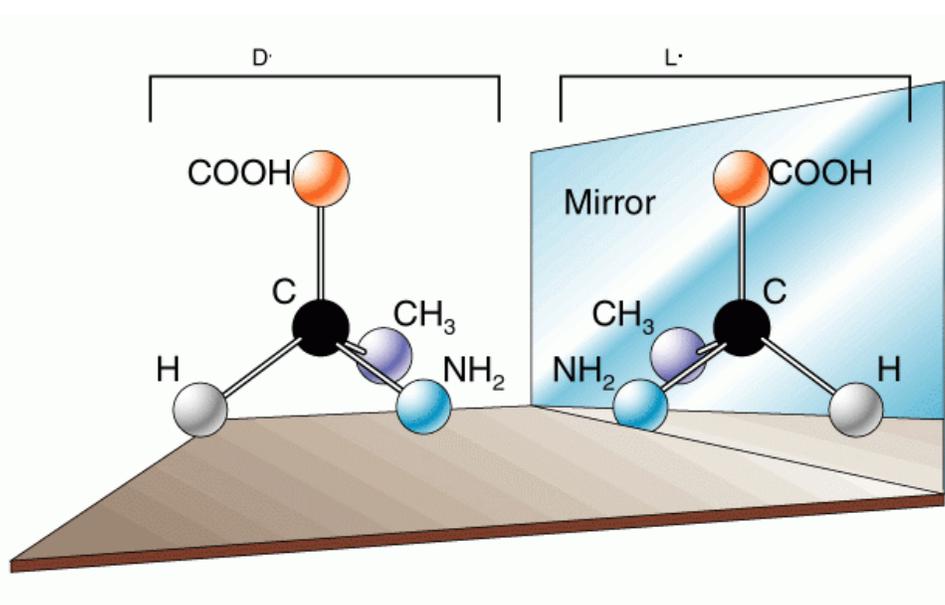
Relatos recentes trouxeram novas informações sobre a toxicidade dos anestésicos locais: sua interferência não apenas em canais iônicos das células nervosas, mas também excitando outros tecidos como o músculo cardíaco (FOSTER e MARKHAM, 2000, VIANA e MODOLO, 2000; FERREIRA, 2001; PEREIRA, 2001).

Alguns pesquisadores acreditam que a inibição do fluxo de sódio é mediada por interação entre o anestésico local e o cálcio. O bloqueio dos canais de cálcio pelo anestésico local determina a diminuição do influxo de cálcio e, por essa razão, encurta o potencial de ação cardíaco, diminui a concentração mioplasmática de cálcio enfraquecendo a contração. Os canais de potássio são, provavelmente, bloqueados em menor extensão, mas também são afetados pelos anestésicos locais (FOSTER e MARKHAM, 2000, VIANA e MODOLO, 2000; FERREIRA, 2001; PEREIRA, 2001).

O sistema cardiovascular humano parece ser mais resistente aos potenciais efeitos tóxicos dos anestésicos locais, isto é, são necessárias doses maiores de anestésico local para ocasionar depressão cardiovascular comparando-se com a dose requerida para causar atividade convulsiva (STRICHARTZ e COVINO, 1993). A toxicidade cardíaca dos anestésicos locais também se reflete no prolongamento da condutividade cardíaca, bem como no aumento do limiar diastólico. No eletrocardiograma observa-se um aumento do intervalo PR e da duração do QRS. Enquanto a lidocaína em doses progressivas leva à falência circulatória e hipotensão com bradicardia, a bupivacaína alarga o QRS causando disritmia ventricular, dissociação eletromecânica e assistolia refratária. A característica cinética da bupivacaína, de rápida e intensa ligação aos canais de sódio do coração, parece ser a principal razão de sua cardiotoxicidade (VIANNA e MODOLO, 2000; PEREIRA, 2001, CASATI e PUTZU, 2005).

Os anestésicos locais ligam-se aos canais de sódio na sua fase de configuração aberta. Em frequência cardíaca normal, a bupivacaína não consegue se dissociar completamente dos canais de sódio durante a diástole, dessa forma na despolarização seguinte, os canais abertos ligam-se a mais bupivacaína produzindo um acúmulo da mesma no tecido. Esse bloqueio chama-se *fast-in slow-out*, isto é, rápida ligação e saída demorada dos canais de sódio (VIANNA, 1997; VIANNA e MODOLO, 2000; FERREIRA, 2001; PEREIRA, 2001).

Em relação aos anestésicos locais do tipo amida, descobriu-se pelo conhecimento de estereoisomeria, que alguns eram constituídos de enantiômeros moleculares. Enantiômeros são drogas idênticas, porém com configuração de átomos diferentes (Figura 3.0). Os isômeros ópticos distinguem-se em solução por desviarem o plano de luz polarizada para direita (dextrógiro, direito ou rectus – R<sup>+</sup>) ou para esquerda (levógiro, esquerdo ou sinistro – S<sup>-</sup>). Quando em proporções iguais, os isômeros formam a mistura racêmica, na qual não ocorre desvio de luz polarizada para a direita ou para a esquerda, constituindo um composto óptico neutro (VIANA e MODOLO, 2000; FERREIRA, 2001; GROBAN, 2001, GRISTWOOD, 2002).



**Figura 3.0-** Esquema demonstrando os enantiômeros: drogas idênticas com configuração de átomos diferentes.

Até recentemente as preparações comerciais da bupivacaína eram constituídas de uma mistura racêmica ou equimolar entre dois isômeros: S(-) bupivacaína, também chamado de levobupivacaína e R(+) bupivacaína (VIANNA e MODOLO, 2000; FERREIRA, 20001; GROBAN, 2001; PEREIRA, 2001; GRISTWOOD, 2002; TANAKA, SOUZA e SALVAGGIO, 2003; NEGRI *et al*, 2005). GROBAN (2001) demonstrou por

meio de estudo eletrofisiológico, que a R(+) bupivacaína deprime mais intensamente a contração miocárdica e também induz um pronunciado bloqueio frequência - dependente; já o enantiômero S(-) é menos cardiotoxíco e apresenta potência bloqueadora do impulso nervoso e duração de ação equivalente a bupivacaína racêmica. A baixa afinidade do isômero S(-) sobre os canais de sódio no estado inativo e nos canais de potássio pode ser uma explicação dessa diferença de estereo-seletividade na cardiotoxicidade (GROBAN, 2001).

Partindo-se dos isômeros purificados da molécula do anestésico local pode-se manipular a relação enantiomérica de um composto racêmico. Com esse artifício contribui-se para sua eficiência e diminuição de sua toxicidade potencial, com elevação no índice terapêutico (TANAKA, SOUZA e SALVAGGIO, 2003).

A levobupivacaína é um anestésico local do tipo amida, e como outros anestésicos locais atua bloqueando os canais de íons evitando a condução do impulso nervoso (FOSTER e MARKHAM, 2000). Ela produz tempo e duração do bloqueio sensitivo similar a bupivacaína racêmica (FOSTER e MARKHAM, 2000).

Vários autores relataram que a levobupivacaína é ser menos tóxica aos sistemas nervoso central e cardiovascular, preservando as propriedades da formulação racêmica (FOSTER e MARKHAM, 2000; GROBAN, 2001; GLASER et al, 2002; GRISTWOOD, 2002, ROYSE e ROYSE, 2005). LACASSIE e COLUMB (2003) publicaram um estudo onde relatam que a levobupivacaína possui um bloqueio motor inferior ao da bupivacaína racêmica.

A indústria farmacêutica brasileira optou por uma nova formulação contendo 25% do isômero R (+) e 75 % do isômero S(-) bupivacaína, com o intuito de conseguir uma anestesia comparável à formulação racêmica, sugerindo que a adição de 25% o isômero R(+) bupivacaína melhoraria o perfil anestésico da droga sem, contudo aumentar a incidência dos efeitos tóxicos (GONÇALVES e LAURETTE e MATTOS, 2003).

## 1.1- Objetivo

O objetivo do nosso trabalho foi estudar a toxicidade cardiovascular da bupivacaína racêmica, da mistura enantiômera desse anestésico com 75% de forma levógira e 25% de forma dextrógera e também da bupivacaína levógira pura em suínos. Para tal simulamos em animais anestesiados uma intoxicação através da injeção endovenosa de anestésico local na dose tóxica de 4 mg/kg (LEFRANT et al, 2001; LEFRANT et al, 2003).

As variáveis hemodinâmicas avaliadas foram:

- débito e índice cardíaco;
- pressões arteriais sistólicas, médias e diastólicas;
- pressão venosa central;
- pressão sistólica, média e diastólica da artéria pulmonar;
- pressão capilar pulmonar;
- frequência cardíaca;
- volume e índice sistólico;
- resistência vascular sistêmica e seu índice;
- resistência vascular pulmonar e seu índice;
- trabalho sistólico do ventrículo esquerdo e seu índice;
- trabalho sistólico do ventrículo direito e seu índice.

Os eletrocardiogramas foram avaliados e separados em dois grupos: distúrbios da condução e distúrbios do ritmo.

***2- MATERIAL E  
MÉTODOS***

## 2.1- Local de experimentação

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Anestesia Experimental do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade de Campinas - UNICAMP.

## 2.2- Animais utilizados

Foram utilizados 60 suínos, da linhagem Large White, de ambos os sexos com pesos entre 17 e 29 kg em boas condições de saúde após exames veterinários (quadro 2.0). Os animais possuíam idades entre dois e quatro meses.

**Quadro 2.0-** Demonstrativo de animais machos e fêmeas utilizados no experimento e seus respectivos pesos.

	Sexo	Peso (kg)		Sexo	Peso (kg)		Sexo	Peso (kg)
<b>BUPIVACAÍNA</b>	macho	24	<b>M. ENANTIÔMERA</b>	macho	22	<b>LEVOBUPIVACAÍNA</b>	macho	20
	macho	22		fêmea	23		macho	28
	macho	23		fêmea	23		macho	23
	fêmea	26		macho	24		fêmea	23
	macho	23		macho	23		macho	19
	fêmea	22		macho	22		fêmea	25
	macho	20		macho	21		macho	23
	fêmea	22		fêmea	25		macho	17
	macho	23		fêmea	22		macho	24
	fêmea	26		fêmea	23		fêmea	26
	macho	23		macho	25		macho	22
	fêmea	25		fêmea	21		macho	20
	fêmea	21		macho	23		macho	22
	macho	25		macho	23		macho	27
	macho	20		fêmea	23		fêmea	23
	macho	20		fêmea	21		macho	21
	macho	22		macho	20		macho	24
	macho	22		macho	22		macho	22
	macho	24		macho	27		fêmea	25
	fêmea	21		macho	27		fêmea	20

### **2.3- Drogas utilizadas**

Esses animais foram divididos em três grupos de vinte animais. O primeiro grupo, denominado grupo B foi intoxicado com bupivacaína. O segundo grupo denominado L foi intoxicado com levobupivacaína. E o terceiro grupo chamado de E foi intoxicado com a mistura enantiômera.

### **2.4- Procedimento**

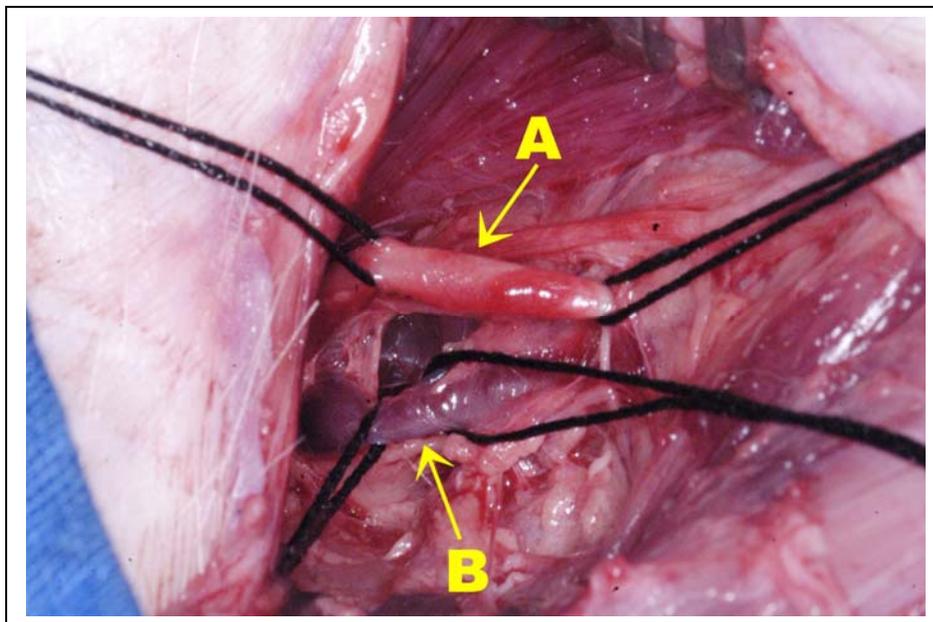
A veia central da orelha foi canulada e a anestesia induzida com a administração de 10 mg/kg de tiopental sódico intravenoso. Em seguida o animal foi posicionado em decúbito dorsal na mesa de procedimentos para entubação orotraqueal com sonda 6,5 com balonete sendo também instalada monitoração eletrocardiográfica na derivação D<sub>II</sub>. Após esse procedimento o animal foi colocado em ventilação controlada mecânica em um aparelho Ventilotec 1-L OFTEC<sup>®</sup>. A ventilação foi realizada em circuito com reinalação parcial com volume corrente de 15 ml.kg<sup>-1</sup> e com frequência ventilatória suficiente para obter-se uma ETCO<sub>2</sub> entre 32 e 34 mmHg.

Ao circuito ventilatório adicionou-se um fluxo de O<sub>2</sub> para manter a saturação de O<sub>2</sub>, que foi medida por oximetria de pulso com sensor na língua do animal, em valor superior a 97%. Durante todo o experimento o animal recebeu uma infusão contínua de 15 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> de tiopental sódico através de uma bomba de infusão peristáltica lifemed 2001 (figura 4.0)

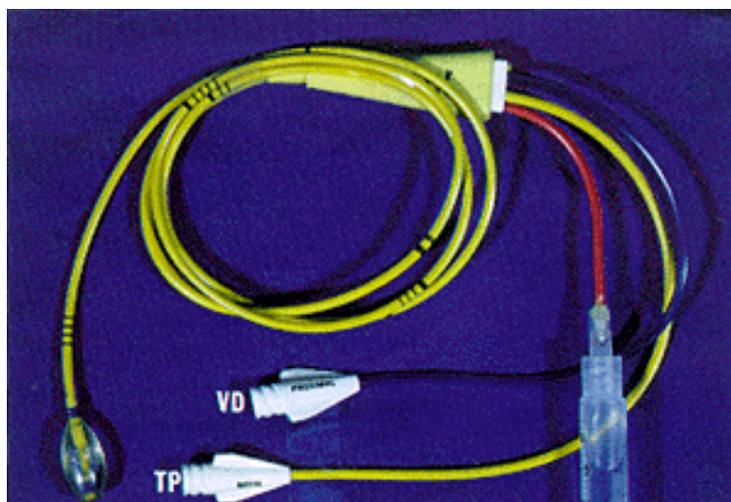


**Figura 4.0-** Bomba de infusão Life Med – 2001

Foi realizado em seguida, uma anestesia local com 5 ml de lidocaína a 1% sem vasoconstrictor na parte interna do membro posterior para dissecação e cateterização da artéria femoral para medida das pressões arteriais e dissecação da veia femoral (figura 5.0) para introdução do cateter de Swan – Ganz 7F (figura 6.0) e realização das medidas hemodinâmicas através do monitor Engstron AS/3®.



**Figura 5.0-** Visualização da artéria (A) e veia (B) femoral dissecadas.

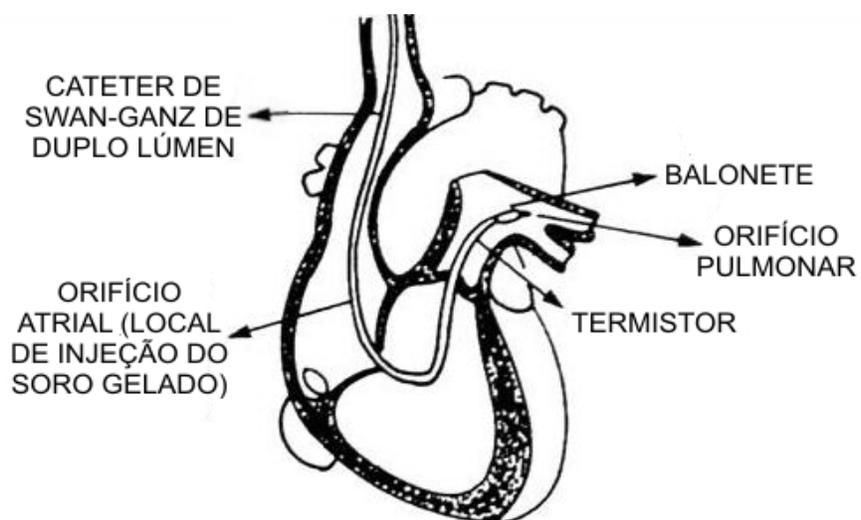


**Figura 6.0-** Cateter de Swan Ganz de três vias e termistor incorporado para mensuração do débito cardíaco.

Após inserir o cateter de Swan Ganz 7F de duplo lúmen, sua extremidade distal foi colocada na artéria pulmonar e seu orifício proximal no átrio direito (figura 7.0) sendo isso confirmado pela morfologia das curvas pressóricas. Para obtenção de alguns dados foi necessária a introdução do cálculo de superfície corpórea (SC) do animal dada pela fórmula (HOLT, RHODE e KINES, 1968):

$$SC \text{ m}^2 = K. \text{Peso em gramas}^{2/3} / 10000.$$

Onde: K = 9,0 para suínos



**Figura 7.0-** Posicionamento final do cateter de Swan Ganz 7F (Fonte: Modificado de ARAÚJO, 1995).

A monitorização com o cateter de Swan – Ganz permite a leitura direta das pressões de artéria pulmonar sistólica, média e diastólica, da pressão de átrio direito, do débito cardíaco por termodiluição e da pressão capilar pulmonar. Através das fórmulas clássicas da literatura foram calculados os demais dados hemodinâmicos de interesse:

$$\text{IC} = \frac{\text{DC}}{\text{SC}} \quad \text{l. min}^{-1} \cdot \text{m}^2$$

$$\text{VS} = \frac{\text{DC}}{\text{FC}} \times 1000 \quad \text{ml} \cdot \text{batimento}^{-1}$$

$$\text{IS} = \frac{\text{VS}}{\text{SC}} \quad \text{ml} \cdot \text{batimento}^{-1} \cdot \text{m}^2$$

$$\text{TSVE} = \frac{1,36 \times (\text{PAM} - \text{PCP}) \times \text{VS}}{100} \quad \text{g} \cdot \text{m}$$

$$\text{TSVD} = \frac{1,36 \times (\text{PAP} - \text{CVP}) \times \text{VS}}{100} \quad \text{g} \cdot \text{m}$$

$$\text{ITSVE} = \frac{1,36 \times (\text{PAM} - \text{PCP}) \times \text{IS}}{100} \quad \text{g} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{m}^2$$

$$\text{ITSVD} = \frac{1,36 \times (\text{PAP} - \text{CVP}) \times \text{IS}}{100} \quad \text{g} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{m}^2$$

$$\text{RVS} = \frac{\text{PAM} - \text{PVC}}{\text{DC}} \times 80 \text{ dinas} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-5}$$

$$\text{IRVS} = \frac{\text{PAM} - \text{PVC}}{\text{IC}} \times 80 \text{ dinas} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$$

$$\text{RVP} = \frac{\text{PAP} - \text{PCP}}{\text{DC}} \times 80 \text{ dinas} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-5}$$

$$\text{IRVP} = \frac{\text{PAP} - \text{PCP}}{\text{IC}} \times 80 \text{ dinas} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$$

Foi retirada uma amostra de sangue do animal para obtenção dos valores de hematócrito e hemoglobina. Esses dados foram obtidos através do aparelho Hemoxímetro – OSM 3<sup>®</sup> (figura 8.0).



**Figura 8.0-** Hemoxímetro – OSM 3<sup>®</sup> utilizado para obtenção de hematócrito e hemoglobina.

Após a artéria cateterizada, o cateter de Swan Ganz 7F posicionado os animais eram deixados por 30 minutos em repouso sem manipulação para estabilização. Foram feitas inicialmente as medidas hemodinâmicas de controle e logo após isso, era injetado por via endovenosa a dose tóxica de 4 mg. Kg<sup>-1</sup> do anestésico local de maneira encoberta.

Os frascos foram fornecidos sem a identificação do produto com um número de conhecimento somente de terceiros, mas não de nenhum dos experimentadores.

Após a realização dos experimentos os animais foram eutanasiados.

## 2.5- Tempos

As medidas de controle foram consideradas como tendo sido realizadas no tempo  $M_1$  e após a intoxicação com anestésico local foram feitas novas medidas hemodinâmicas e traçados eletrocardiográficos na derivação  $D_{II}$  nos momentos pré-determinados 1 ( $M_2$ ), 5 ( $M_3$ ), 10 ( $M_4$ ), 15 ( $M_5$ ), 20 ( $M_6$ ) e 30 ( $M_7$ ) minutos.

Ao término de todos os experimentos o conteúdo dos frascos numerados foi revelado.

## 2.6- Estatística

A descrição do perfil da amostra segundo as diversas variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo) e estatísticas descritivas (com medidas de posição e dispersão) das variáveis contínuas (parâmetros hemodinâmicos), por tempo de coleta.

Para comparar as variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado o teste Qui-Quadrado.

A comparação das variáveis contínuas medidas num único momento, entre os três grupos, foi utilizada a Análise de Variância simples (*ANOVA One-Way*).

As variáveis numéricas medidas nos vários tempos de estudo e nos três grupos, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas. Foi utilizado o teste de comparação múltipla de Duncan para comparar os grupos em cada momento e o teste de perfil por contrastes para analisar a evolução entre os momentos, em cada grupo. Algumas variáveis foram transformadas em escala logarítmica para este tipo de análise devido à ausência de distribuição normal e valores muito dispersos.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja,  $p < 0,05$ , e diferenças entre 5 e 10% foram consideradas somente como uma tendência.

Para a realização da estatística dos eletrocardiogramas foi realizado a comparação das variáveis categóricas de interesse entre os grupos pelo teste de Qui-Quadrado ou, quando necessário (valores menores que 5), o teste exato de Fisher.

### ***3- RESULTADOS***

Fizeram parte do estudo 20 animais de cada grupo: bupivacaína (B), levobupivacaína (L) e mistura enantiômera (E), sendo que deste último grupo dois animais foram a óbito. Um animal morreu em M<sub>2</sub> apresentando queda significativa do índice cardíaco, e o eletrocardiograma indicando bradicardia, intervalo PR aumentado e bloqueio do ramo esquerdo. O segundo animal morreu em M<sub>3</sub> apresentando também queda significativa do índice cardíaco e o eletrocardiograma indicando fibrilação atrial e bloqueio do ramo esquerdo. Esses óbitos não foram significativos ( $p > 0,05$ ) para o experimento.

Os grupos comparados foram homogêneos entre si em termos de sexo, peso, superfície corpórea (SC), hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb) conforme as tabelas 1.0 e 1.1 abaixo:

**Tabela 1.0-** Comparação das variáveis de interesse entre grupos em relação ao sexo.

	<b>Grupo B</b>	<b>Grupo E</b>	<b>Grupo L</b>	<b>Total</b>
<b>Fêmea</b>	7 35%	8 40%	6 30%	<b>21</b>
<b>Macho</b>	13 65%	12 60%	14 70%	<b>39</b>
<b>Total</b>	20	20	20	<b>60</b>

Teste Qui-Quadrado:  $\chi^2 = 0.44$ ; GL=2;  $p = 0.803$

**Tabela 1.1-** Comparação das variáveis de peso, hematócrito, hemoglobina e superfície corpórea.

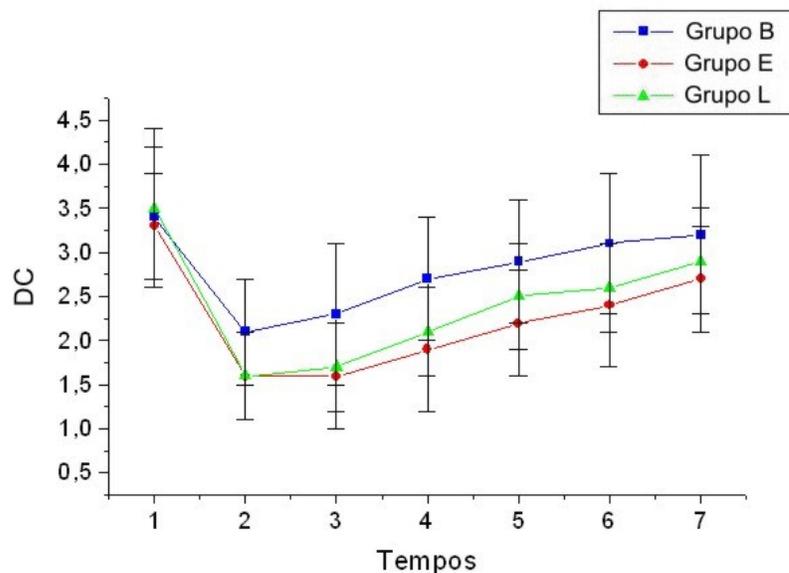
	<b>Item</b>	<b>Média</b>	<b>D.P.</b>	<b>Mínima</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máxima</b>
<b>GRUPO</b>						
<b>B</b>	Peso	22,70	1,87	20,00	22,50	26,00
	Ht	29,87	2,04	24,00	30,00	34,00
	Hb	10,00	0,74	8,00	9,95	11,50
	SC	0,71	0,04	0,65	0,71	0,78
<b>E</b>	Peso	23,00	1,86	20,00	23,00	27,00
	Ht	29,35	2,06	24,00	30,00	33,00
	Hb	9,70	0,69	8,00	9,60	11,00
	SC	0,72	0,04	0,64	0,72	0,80
<b>L</b>	Peso	22,70	2,75	17,00	23,00	28,00
	Ht	29,27	1,84	26,00	30,00	33,00
	Hb	9,61	0,74	8,40	9,55	11,00
	SC	0,71	0,06	0,59	0,72	0,82

Os resultados de hematócrito e hemoglobina apresentados neste trabalho estão dentro dos parâmetros normais, segundo HANNON, BOSSONE e WADE (1990), que descreveram como valores normais de hematócrito de suínos a variação de 23,5 a 33,0% e como valores normais de hemoglobina entre 7,3 a 10,2 g.dl<sup>-1</sup> como mostra o quadro 3.0 abaixo.

**Quadro 3.0-** Comparação das variáveis hematócrito e hemoglobina dos grupos B, L e E com os valores normais (HANNON, BOSSONE e WADE, 1990).

	<b>Bupivacaína (média)</b>	<b>Levobupivacaína (média)</b>	<b>Enantiômera (média)</b>	<b>Valores normais (suínos)</b>
Hematócrito (%)	29,87	29,27	29,35	<b>23,5 – 33,0</b>
Hemoglobina (g/dl)	10,00	9,61	9,70	7,3 - 10,2

Os débitos cardíacos (litro. m<sup>-1</sup>) em M<sub>1</sub> não foram estatisticamente diferentes nos três grupos. Após a intoxicação com anestésico local todos os grupos apresentaram valores inferiores do padrão durante todo o experimento, onde grupo B apresentou valores estatisticamente superiores ao do grupo E de M<sub>2</sub> – M<sub>5</sub> e aos resultados do grupo L de M<sub>2</sub> – M<sub>4</sub>. (gráfico 1.0; Tabela 2.0).

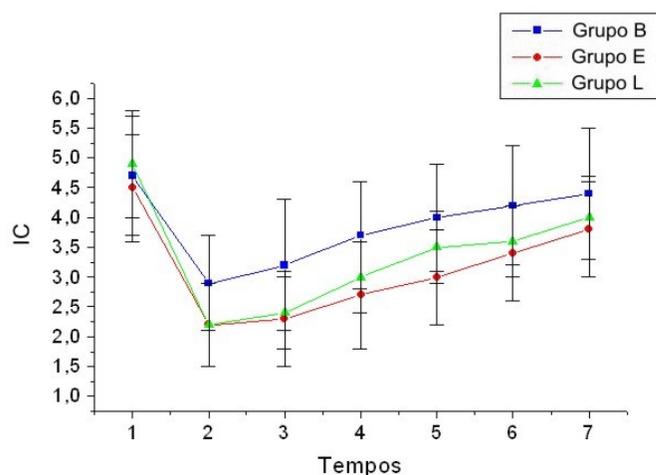


**Gráfico 1.0-** Valores médios ± desvio padrão do débito cardíaco.

**Tabela 2.0-** Estatística descritiva do débito cardíaco por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	3,4	2,1	2,3	2,7	2,9	3,1	3,2
	D.P.	0,8	0,6	0,8	0,7	0,7	0,8	0,9
	Mín.	2,1	1,0	1,1	1,5	1,7	1,8	1,9
	Máx.	4,7	3,4	4,1	4,1	4,0	4,5	5,3
<b>Grupo E</b>	Média	3,3	1,6	1,6	1,9	2,2	2,4	2,7
	D. P.	0,6	0,5	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6
	Mín.	2,4	0,8	0,8	0,9	1,1	1,2	1,5
	Máx.	4,7	2,5	3,1	3,5	3,5	3,6	3,9
<b>Grupo L</b>	Média	3,5	1,6	1,7	2,1	2,5	2,6	2,9
	D. P.	0,9	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6
	Mín.	2,5	0,9	1,1	1,4	1,6	1,9	2,0
	Máx.	5,7	2,7	2,8	3,0	3,6	3,6	4,1

Os índices cardíacos (litro . m<sup>-1</sup>. m<sup>2</sup>) em M<sub>1</sub> não foram estatisticamente diferentes. Após a intoxicação com anestésico local, os grupos apresentaram comportamentos semelhantes, ou seja, todos eles apresentaram queda dos valores permanecendo alterados até fim do experimento. O grupo E apresentou valores inferiores a B de M<sub>2</sub> a M<sub>6</sub>, enquanto que os valores de L foram menores que o de B apenas de M<sub>2</sub> a M<sub>4</sub>. Os grupos E e L diferiram apenas no M<sub>5</sub> (Gráfico 2.0; Tabela 3.0).

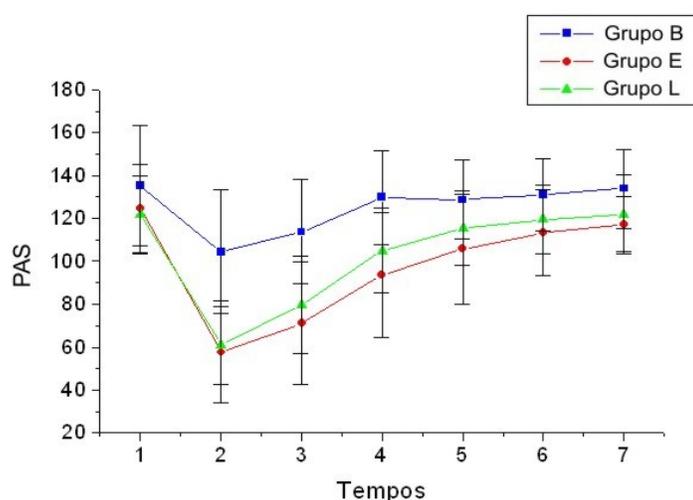


**Gráfico 2.0-** Valores médios ± desvio padrão dos índices cardíacos.

**Tabela 3.0-** Estatística descritiva dos índices cardíacos por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	4,7	2,9	3,2	3,7	4,0	4,2	<b>4,4</b>
	D.P.	1,0	0,8	1,1	0,9	0,9	1,0	<b>1,1</b>
	Mín.	3,0	1,4	1,5	2,1	2,4	2,3	<b>2,7</b>
	Máx.	6,5	4,7	5,6	5,6	5,3	5,9	<b>6,8</b>
<b>Grupo E</b>	Média	4,5	2,2	2,3	2,7	3,0	3,4	<b>3,8</b>
	D. P.	0,9	0,7	0,8	0,9	0,8	0,8	<b>0,8</b>
	Mín.	3,3	1,2	1,1	1,3	1,5	1,7	<b>2,2</b>
	Máx.	6,7	3,9	4,1	4,6	4,6	4,7	<b>5,1</b>
<b>Grupo L</b>	Média	4,9	2,2	2,4	3,0	3,5	3,6	<b>4,0</b>
	D. P.	0,9	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	<b>0,7</b>
	Mín.	3,5	1,3	1,5	2,0	2,3	2,6	<b>2,8</b>
	Máx.	<b>7,0</b>	<b>3,8</b>	<b>3,9</b>	<b>4,0</b>	<b>4,4</b>	<b>4,5</b>	<b>5,7</b>

As pressões arteriais sistólicas (mmHg) em  $M_1$  não foram estatisticamente diferentes nos três grupos. Após a injeção de anestésico local, os três grupos apresentaram queda significativa da pressão arterial, porém esta foi muito mais acentuada e significativamente diferentes nos grupos E e L que não diferiram entre si. No grupo B os valores retornaram comparáveis ao repouso em  $M_4$  se mantendo assim até  $M_7$ . Em L os valores retornaram a comparáveis ao do repouso em  $M_5$ , e no grupo E em  $M_6$ . (Gráfico 3.0; tabela 4.0).

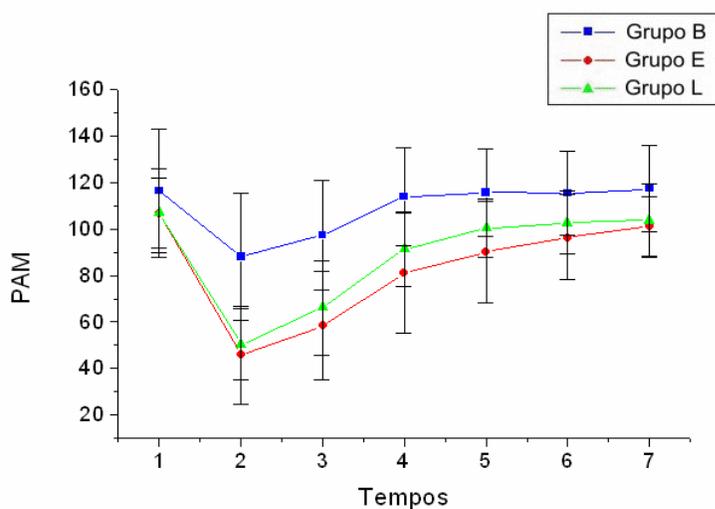


**Gráfico 3.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da pressão arterial sistólica

**Tabela 4.0-** Estatística descritiva da pressão arterial sistólica por grupo e tempo.

		<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>2</sub></b>	<b>M<sub>3</sub></b>	<b>M<sub>4</sub></b>	<b>M<sub>5</sub></b>	<b>M<sub>6</sub></b>	<b>M<sub>7</sub></b>
<b>Grupo B</b>	Média	135,3	104,4	113,8	129,9	128,8	131,0	133,9
	D.P.	28,3	28,9	24,4	21,9	18,5	16,9	18,5
	Mín.	95	42	66	97	104	103	110
	Máx.	187	154	158	165	164	154	182
<b>Grupo E</b>	Média	124,5	57,6	71,0	93,7	105,7	113,3	117,3
	D. P.	20,7	23,8	28,7	29,0	25,6	20,1	12,7
	Mín.	103	35	30	34	43	60	100
	Máx.	174	126	131	138	142	148	144
<b>Grupo L</b>	Média	122,0	60,9	79,6	104,9	115,4	119,5	121,9
	D. P.	18,1	18,2	22,7	19,8	17,4	16,2	18,6
	Mín.	74	31	35	66	76	90	92
	Máx.	157	92	123	144	144	147	174

As pressões arteriais médias (mmHg) em  $M_1$  não foram estatisticamente diferentes entre os grupos em repouso. Após a intoxicação com anestésico local os grupos B, L e E apresentaram queda significativa, porém esta apresentou maior intensidade nos grupos E e L. O grupo B diferiu de E e L de  $M_2$  até o fim do experimento. Em  $M_4$  os resultados de B retornaram a valores comparáveis ao repouso, em L em  $M_5$  e em E em  $M_6$  (Gráfico 4.0; tabela 5.0).

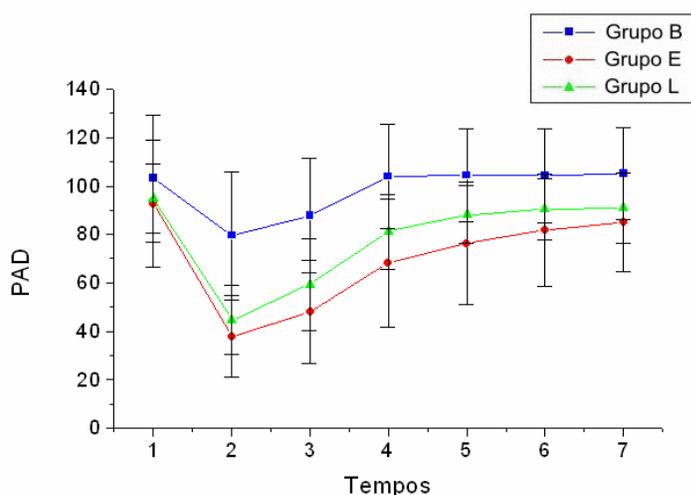


**Gráfico 4.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da pressão arterial média

**Tabela 5.0-** Estatística descritiva da pressão arterial média por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	116,3	88,1	97,3	113,9	115,6	115,3	117,3
	D.P.	26,6	27,2	23,5	20,9	18,9	18,0	18,3
	Mín.	77	32	47	80	89	85	86
	Máx.	160	142	139	147	151	148	156
<b>Grupo E</b>	Média	106,8	45,8	58,3	80,9	90,2	96,4	101,1
	D. P.	19,2	21,1	23,4	25,9	21,9	18,3	12,8
	Mín.	77	27	24	29	41	50	86
	Máx.	140	107	112	119	125	128	130
<b>Grupo L</b>	Média	106,8	50,3	66,1	91,3	100,3	102,7	103,7
	D. P.	15,0	15,4	20,3	16,3	12,7	13,5	15,9
	Mín.	65	30	28	61	76	80	77
	Máx.	128	80	98	118	119	124	141

As pressões arteriais diastólicas (mmHg) em  $M_1$  não foram estatisticamente diferentes nos três grupos. Após a aplicação do anestésico local os três grupos apresentaram queda significativa de valores, porém essa queda foi mais acentuada em E e L. Comparativamente a B, E manteve valores inferiores durante todo o experimento enquanto que no grupo L os valores tornaram-se semelhantes ao de B a partir de  $M_5$ . O grupo E teve valores inferiores aos de L de  $M_3$  a  $M_5$ . O grupo B recuperou os valores em relação a  $M_1$  a partir de  $M_4$ , enquanto os grupos E e L somente em  $M_6$  (Gráfico 5.0; Tabela 6.0).

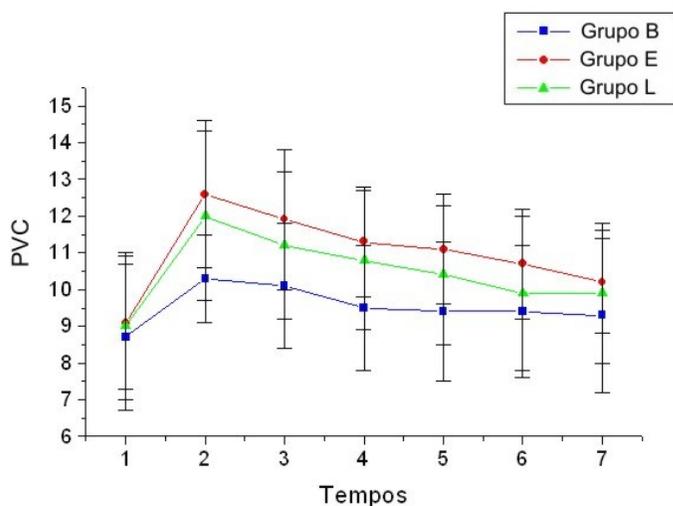


**Gráfico 5.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da pressão arterial diastólica.

**Tabela 6.0-** Estatística descritiva da pressão arterial diastólica por grupo e tempo.

		<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>2</sub></b>	<b>M<sub>3</sub></b>	<b>M<sub>4</sub></b>	<b>M<sub>5</sub></b>	<b>M<sub>6</sub></b>	<b>M<sub>7</sub></b>
<b>Grupo B</b>	Média	103,2	79,5	87,8	103,9	104,5	104,2	105,1
	D.P.	26,2	26,3	23,5	21,6	19,1	19,4	18,9
	Mín.	63	26	38	72	79	72	74
	Máx.	141	130	128	140	145	142	147
<b>Grupo E</b>	Média	92,7	37,9	47,9	68,0	76,3	81,7	85,2
	D. P.	26,1	16,8	21,2	26,4	25,3	23,2	20,3
	Mín.	21	23	22	23	21	23	22
	Máx.	136	92	99	108	112	117	118
<b>Grupo L</b>	Média	94,9	44,7	59,3	81,1	88,1	90,4	90,8
	D. P.	14,2	14,3	19,0	15,5	12,0	12,5	14,4
	Mín.	60	26	22	49	66	74	67
	Máx.	117	70	88	103	107	113	124

As pressões venosas centrais (cmH<sub>2</sub>O) em M<sub>1</sub> não foram estatisticamente diferentes nos três grupos. Após a intoxicação com anestésico os valores encontrados foram significativamente maiores nos três grupos, porém B sofreu menores alterações. O aumento de E foi mais importante em relação a B de M<sub>2</sub> a M<sub>6</sub> e de L somente em M<sub>2</sub> e M<sub>4</sub>. O grupo B retornou aos valores semelhantes ao padrão em M<sub>7</sub> enquanto os grupos E e L diferiram durante todo o experimento (Gráfico 6.0; Tabela 7.0).

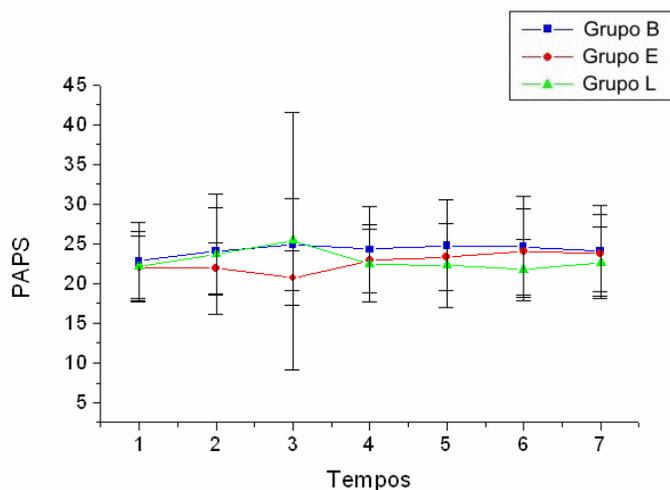


**Gráfico 6.0-** Valores médios ± desvio padrão da pressão venosa central.

**Tabela 7.0-** Estatística descritiva da pressão venosa central por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	8,7	10,3	10,1	9,5	9,4	9,4	9,3
	D.P.	2,0	1,2	1,7	1,7	1,9	1,8	2,1
	Mín.	6	8	7	7	6	6	6
	Máx.	13	13	13	13	14	12	13
<b>Grupo E</b>	Média	9,1	12,6	11,9	11,3	11,1	10,7	10,2
	D. P.	1,8	2,0	1,9	1,5	1,5	1,5	1,4
	Mín.	5	10	10	9	9	9	8
	Máx.	13	16	16	15	14	15	14
<b>Grupo L</b>	Média	9,0	12,0	11,2	10,8	10,4	9,9	9,9
	D. P.	2,0	2,3	2,0	1,9	1,9	2,1	1,9
	Mín.	6	8	7	7	6	5	6
	Máx.	13	17	15	15	14	13	15

As pressões sistólicas (mmHg) da artéria pulmonar não foram estatisticamente diferentes em  $M_1$ . Após a intoxicação não houve diferenças estatisticamente significativas (Gráfico 7.0; Tabela 8.0).

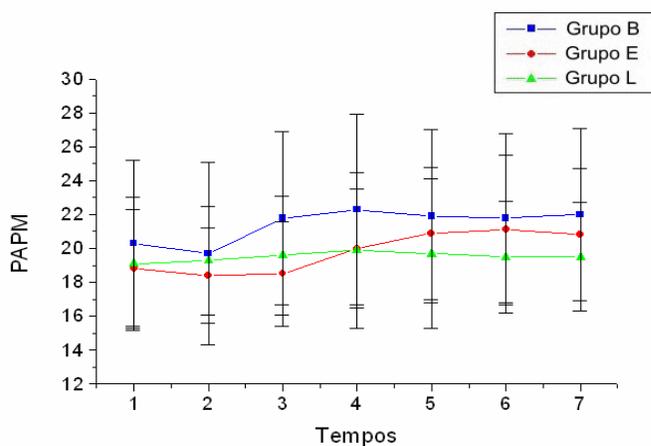


**Gráfico 7.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da pressão da artéria pulmonar sistólica.

**Tabela 8.0-** Estatística descritiva da pressão da artéria pulmonar sistólica por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	22,8	24,1	24,9	24,3	24,8	24,6	24,1
	D.P.	4,9	5,5	5,8	5,4	5,7	6,4	5,7
	Mín.	14	15	14	15	16	14	14
	Máx.	33	35	34	36	43	41	39
<b>Grupo E</b>	Média	22,0	21,9	20,7	22,9	23,3	24,0	23,8
	D. P.	3,9	3,2	3,4	4,0	4,2	5,4	4,8
	Mín.	17	18	16	16	15	14	14
	Máx.	29	30	29	31	30	35	32
<b>Grupo L</b>	Média	22,1	23,7	25,4	22,5	22,3	21,7	22,6
	D. P.	4,5	7,5	16,2	4,9	5,3	3,8	4,5
	Mín.	16	15	15	17	15	15	16
	Máx.	31	52	92	34	36	30	30

Quanto à pressão média da artéria pulmonar (mmHg) não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em M<sub>1</sub>. Após a intoxicação de anestésico local não houve diferença significativa entre os grupos, porém todos os valores de M<sub>4</sub> a M<sub>7</sub> deferiram de M<sub>1</sub> como mostra o como mostra o gráfico 8.0 abaixo e a tabela 9.0.

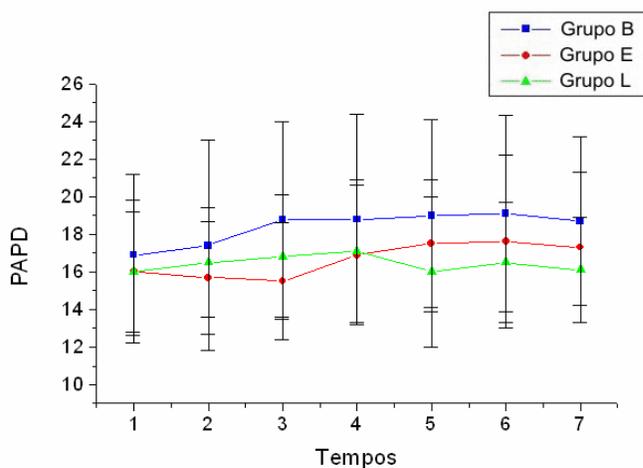


**Gráfico 8.0-** Valores médios ± desvio padrão da pressão da artéria pulmonar média.

**Tabela 9.0-** Estatística descritiva da pressão da artéria pulmonar média por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	20,3	19,7	21,8	22,3	21,9	21,8	22,0
	D.P.	4,9	5,4	5,1	5,6	5,1	5,0	5,1
	Mín.	11	10	13	13	13	12	12
	Máx.	31	31	32	34	36	35	34
<b>Grupo E</b>	Média	18,8	18,4	18,5	20,0	20,9	21,1	20,8
	D. P.	3,5	2,8	3,1	3,5	3,9	4,4	3,9
	Mín.	13	15	15	16	16	15	15
	Máx.	27	26	26	27	27	30	27
<b>Grupo L</b>	Média	19,1	19,3	19,6	19,9	19,7	19,5	19,5
	D. P.	3,9	3,2	3,5	4,6	4,4	3,3	3,2
	Mín.	14	13	14	15	13	13	13
	Máx.	29	26	28	33	30	26	25

Da mesma maneira os valores das pressões diastólicas da artéria pulmonar (mmHg) foram semelhantes em M<sub>1</sub>, e não houve diferença entre os grupos. Mais uma vez todos os valores em M1 diferiram dos de M<sub>4</sub> a M<sub>7</sub> como mostra o gráfico 9.0 e a tabela 10.0.

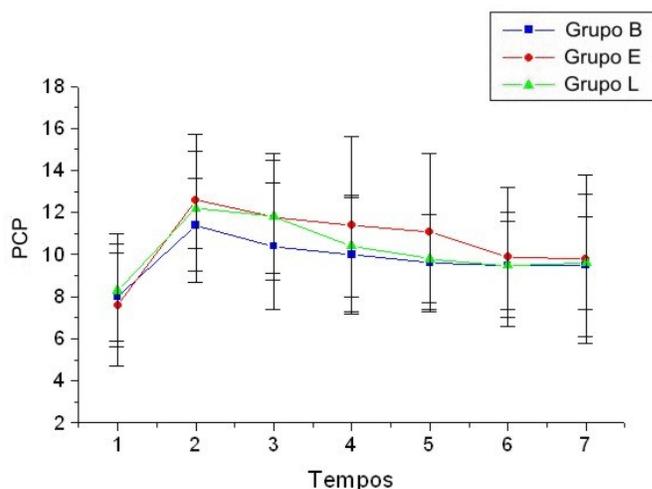


**Gráfico 9.0-** Valores médios ± desvio padrão da pressão da artéria pulmonar diastólica.

**Tabela 10.0-** Estatística descritiva da pressão da artéria pulmonar diastólica por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	16,9	17,4	18,8	18,8	19,0	19,1	18,7
	D.P.	4,3	5,6	5,2	5,6	5,1	5,2	4,5
	Mín.	10	6	11	10	10	10	11
	Máx.	25	27	31	31	32	33	28
<b>Grupo E</b>	Média	16,0	15,7	15,5	16,9	17,5	17,6	17,3
	D. P.	3,8	3,0	3,1	3,7	3,4	4,6	4,0
	Mín.	10	12	11	12	12	12	10
	Máx.	26	23	23	24	24	27	24
<b>Grupo L</b>	Média	16,0	16,5	16,8	17,1	16,0	16,5	16,1
	D. P.	3,2	2,9	3,3	3,8	4,0	3,2	2,8
	Mín.	11	12	12	12	11	12	11
	Máx.	23	21	25	27	25	24	21

A pressão capilar pulmonar (mmHg) dos três grupos em M<sub>1</sub> não foi estatisticamente diferente. Após a injeção de anestésico local os grupos apresentaram aumento de valores a partir de M<sub>2</sub>, permanecendo alterados até o fim do experimento. Não houve diferença entre os grupos (gráfico 10.0; Tabela 11.0).

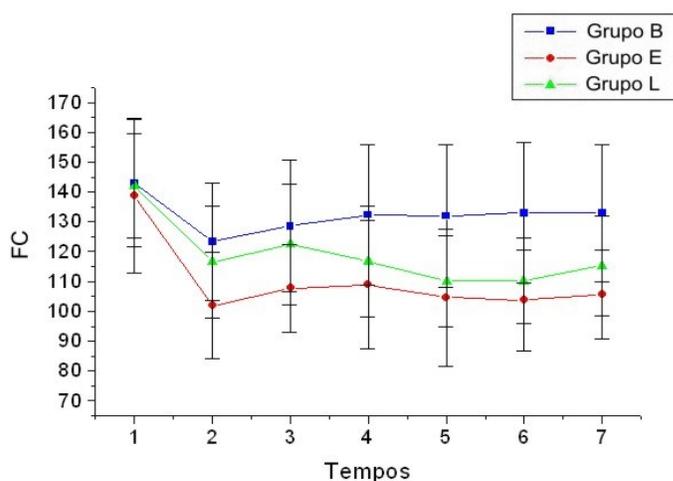


**Gráfico 10.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da pressão da artéria pulmonar ocluída.

**Tabela 11.0-** Estatística descritiva da pressão da artéria pulmonar ocluída por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	8,0	11,4	10,4	10,0	9,6	9,5	9,5
	D.P.	2,1	2,2	3,0	2,7	2,3	2,5	3,4
	Mín.	5	7	7	6	6	5	4
	Máx.	14	16	19	17	15	16	19
<b>Grupo E</b>	Média	7,6	12,6	11,8	11,4	11,1	9,9	9,8
	D. P.	2,9	2,3	2,7	4,2	3,7	3,3	4,0
	Mín.	4	10	8	7	6	6	5
	Máx.	14	17	17	26	20	20	22
<b>Grupo L</b>	Média	8,3	12,2	11,8	10,4	9,8	9,5	9,6
	D. P.	2,7	3,5	3,0	2,4	2,1	2,1	2,2
	Mín.	5	6	7	6	6	6	6
	Máx.	17	21	18	14	13	13	15

Os valores de frequência cardíaca (batimento.  $m^{-1}$ ) não foram diferentes nos três grupos em  $M_1$ . Após a intoxicação houve queda significativa nos três grupos. Esses valores permaneceram inferiores aos valores encontrados em repouso durante todo o experimento. A queda em E foi maior que em B até o fim do experimento, enquanto que em L só apresentou valores inferiores a B a partir de  $M_4$  e isso permaneceu até o fim do experimento. Os valores de E foram inferiores aos de L em  $M_2$  e  $M_3$ . (Gráfico 11.0; Tabela 12.0).

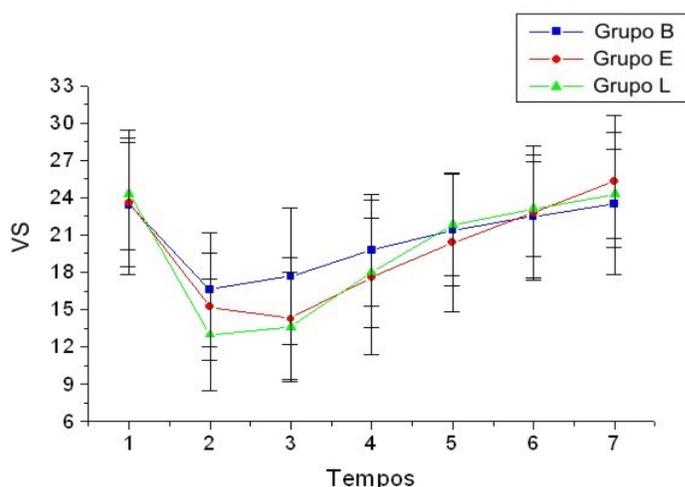


**Gráfico 11.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da frequência cardíaca.

**Tabela 12.0-** Estatística descritiva da frequência cardíaca por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	143,1	123,3	128,6	132,3	132,0	133,0	132,9
	D. P.	21,4	19,8	22,1	23,5	24,0	23,5	23,1
	Mín.	95	94	97	95	92	88	87
	Máx.	194	174	170	182	173	172	176
<b>Grupo E</b>	Média	138,7	101,9	107,8	108,9	104,7	103,7	105,6
	D. P.	25,9	17,9	14,7	21,6	23,0	16,8	15,0
	Mín.	97	80	83	83	78	80	82
	Máx.	188	148	133	171	176	136	136
<b>Grupo L</b>	Média	141,9	116,6	122,5	116,8	110,1	110,2	115,3
	D. P.	17,4	18,7	20,2	18,6	15,1	14,4	16,7
	Mín.	114	86	97	94	85	86	90
	Máx.	184	154	171	154	136	136	142

As medidas de volume sistólico (ml. batimento<sup>-1</sup>) em M<sub>1</sub> não foram estatisticamente diferentes. Após a intoxicação de anestésico local, todos os grupos apresentaram uma queda acentuada em M<sub>2</sub>, e permaneceram com valores inferiores do padrão até M<sub>5</sub>. Os valores de L foram inferiores ao de B em M<sub>2</sub> e M<sub>3</sub> (Gráfico 12.0; Tabela 13.0).

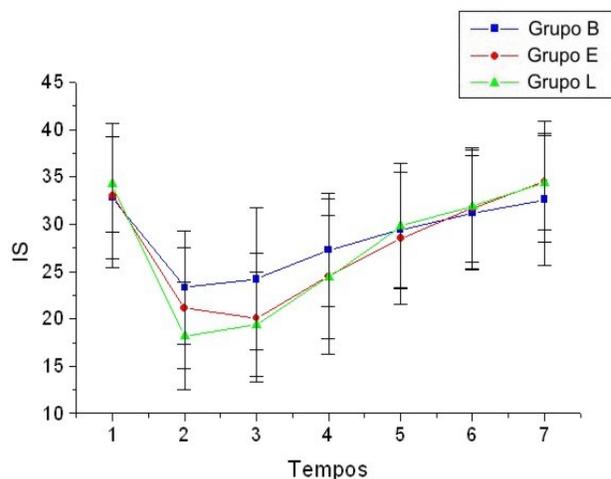


**Gráfico 12.0-** Valores médios ± desvio padrão do volume sistólico.

**Tabela 13.0-** Estatística descritiva do volume sistólico por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	23,4	16,6	17,7	19,8	21,4	22,5	23,5
	D.P.	5,0	4,6	5,5	4,5	4,5	4,9	5,7
	Mín.	15,0	7,0	6,5	11,0	10,0	11,0	15,0
	Máx.	33	26	29	27	31	33	39
<b>Grupo E</b>	Média	23,6	15,2	14,3	17,6	20,4	22,8	25,3
	D. P.	5,8	4,3	4,9	6,2	5,6	5,4	5,3
	Mín.	16	9	9	9	13	12	14
	Máx.	34	25	26	30	34	36	39
<b>Grupo L</b>	Média	24,3	13,0	13,6	18,0	21,8	23,1	24,3
	D. P.	4,5	4,5	4,4	4,4	4,1	3,8	3,6
	Mín.	18,0	7,0	1,5	9,0	16,0	18,0	17,0
	Máx.	34	22	21	28	29	32	30

Os índices sistólicos (batimento.  $m^{-1} \cdot m^2$ ) em  $M_1$  não foram estatisticamente diferentes entre os grupos em repouso. Após a injeção de anestésico local todos os três grupos apresentaram valores inferiores ao padrão até  $M_5$ . O grupo L apresentou valores significativamente inferiores a B em  $M_2$  e  $M_3$ . Não houve outras alterações significativas (Gráfico 13.0; Tabela 14.0).

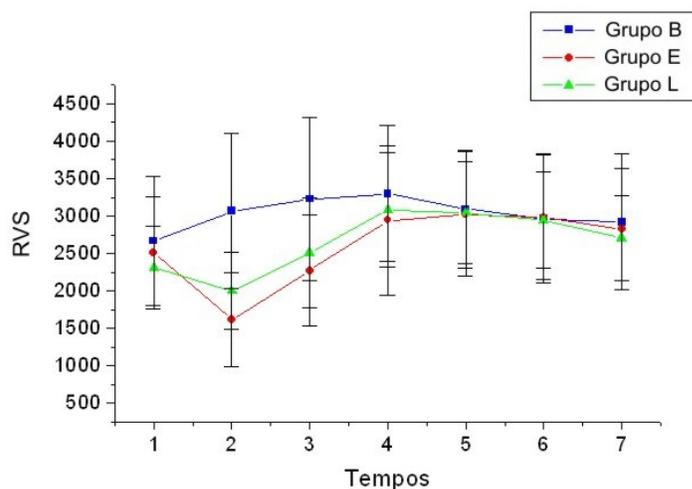


**Gráfico 13.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão dos índices sistólicos.

**Tabela 14.0-** Estatística descritiva do índice sistólico por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	32,8	23,3	24,2	27,3	29,4	31,2	32,6
	D.P.	6,5	6,0	7,5	6,0	6,1	6,0	7,0
	Mín.	22,0	9,0	8,8	17,0	16,0	18,0	23,0
	Máx.	46	34	38	38	42	43	51
<b>Grupo E</b>	Média	33,0	21,1	20,1	24,5	28,5	31,7	34,5
	D. P.	7,6	6,4	6,8	8,2	7,0	6,4	6,4
	Mín.	22	13	12	13	16	18	21
	Máx.	49	39	34	39	43	45	49
<b>Grupo L</b>	Média	34,2	18,2	19,4	24,4	29,8	31,9	34,4
	D. P.	5,0	5,7	5,5	6,5	6,6	5,9	5,0
	Mín.	24	9	8	14	16	20	25
	Máx.	45	29	30	36	39	41	43

A resistência vascular sistêmica (dinas. seg.  $\text{cm}^{-5}$ ) em  $M_1$  não foi estatisticamente diferente nos três grupos. Após a injeção do anestésico local os valores encontrados nos grupos foram estatisticamente diferentes. Enquanto em E e L apresentaram queda, o grupo B ao contrário, apresentou um aumento de valores. Esses valores do grupo B permaneceram elevados até o fim do experimento. Em E, os valores foram significativamente inferiores em  $M_2$  e superiores de  $M_5$  a  $M_7$ . Já em L os valores de  $M_2$  foram inferiores aos do repouso e superiores de  $M_4$  a  $M_7$ . Os valores de B foram significativamente diferentes de E e L em  $M_2$  e  $M_3$  (Gráfico 14.0; Tabela 15.0).

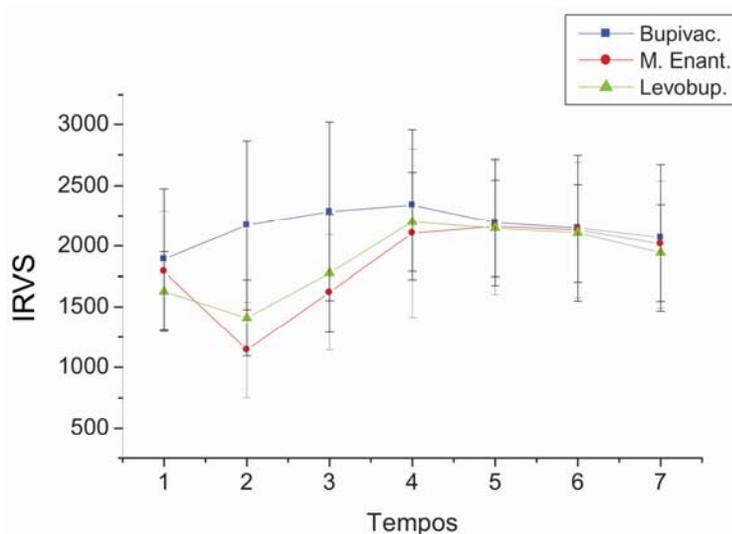


**Gráfico 14.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da resistência vascular sistêmica.

**Tabela 15.0-** Estatística descritiva da resistência vascular sistêmica por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	2667	3068	3227	3300	3094	2964	2922
	D.P.	857,6	1034	1086	909,9	786,7	861,0	908,4
	Mín.	1259	1600	1620	1740	1881	1788	1539
	Máx.	4366	4865	5661	5173	4752	4711	4547
<b>Grupo E</b>	Média	2511	1616	2276	2943	3025	2989	2829
	D. P.	754,4	629,2	744,4	994,1	831,6	840,3	809,1
	Mín.	1190	711	1200	1600	1668	1644	1600
	Máx.	4133	3072	4000	5657	4600	4533	4423
<b>Grupo L</b>	Média	2315	2001	2513	3087	3050	2945	2711
	D. P.	558,2	517,1	731,0	760,6	682,5	641,0	566,0
	Mín.	1333	1214	1381	1896	1733	1725	1466
	Máx.	3392	3142	4094	4746	4222	4304	3600

Os índices de resistência vascular sistêmica (dinas. seg. cm<sup>-5</sup>. m<sup>2</sup>) em M<sub>1</sub> não foram estatisticamente diferentes entre os três grupos em repouso. Após a injeção de anestésico local os grupos E e L apresentaram valores significativamente inferiores ao do grupo B em M<sub>2</sub> e M<sub>3</sub>. O grupo E apresentou valores inferiores ao do grupo L somente no momento M<sub>2</sub>. O grupo B apresentou valores diferentes das medidas de repouso durante todo o experimento. O grupo L apresentou valores diferentes do repouso em M<sub>2</sub> e de M<sub>4</sub> a M<sub>7</sub>. E o grupo E apresentou valores diferentes do repouso em M<sub>2</sub> e de M<sub>5</sub> a M<sub>7</sub> (gráfico 15.0; Tabela 16.0).

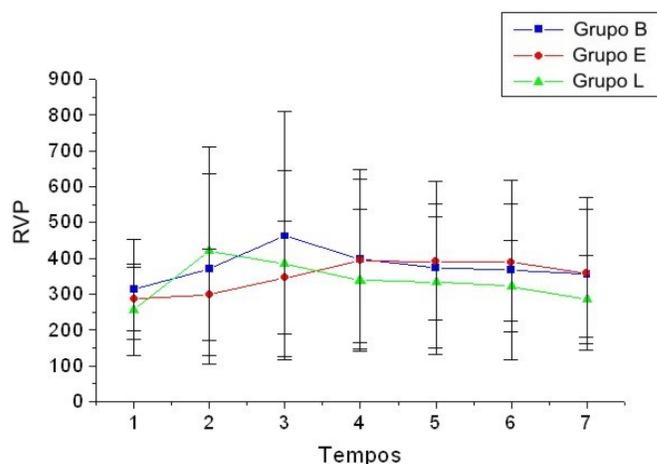


**Gráfico 15.0-** Valores médios ± desvio padrão dos índices de resistência vascular sistêmica.

**Tabela 16.0-** Estatística descritiva do índice de resistência vascular sistêmica por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	1891	2170	2285	2340	2192	2147	2067
	D.P.	582,8	693,9	733,3	616,0	517,5	599,3	601,6
	Mín.	907	1184	1166	1252	1354	1287	1201
	Máx.	3040	3360	3963	3622	3327	3298	3183
<b>Grupo E</b>	Média	1790	1144	1619	2105	2161	2131	2015
	D. P.	498,4	392,1	474,6	691,8	558,8	557,1	522,3
	Mín.	905	512	884	1088	1268	1250	1216
	Máx.	2810	1966	2800	3960	3220	3265	3185
<b>Grupo L</b>	Média	1626	1409	1776	2199	2146	2106	1945
	D. P.	326,9	314,8	485,8	409,0	398,6	402,8	399,0
	Mín.	960	874	967	1410	1248	1242	1056
	Máx.	2306	1980	2688	3086	2835	2798	2880

A resistência vascular pulmonar (dinas. seg.  $\text{cm}^{-5}$ ) não apresentou diferença entre os três grupos. Após a intoxicação as respostas dos grupos foram semelhantes. Preliminarmente em  $M_2$  os valores não diferiram do repouso para em seguida, de  $M_3$  a  $M_6$  apresentar valores significativamente superiores (Gráfico 16.0; Tabela 17.0).

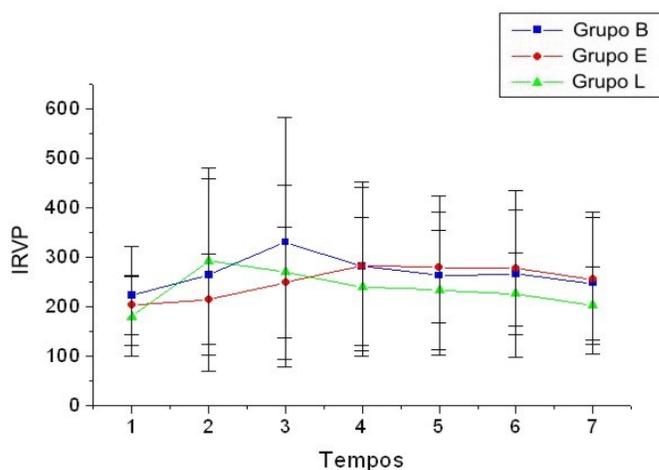


**Gráfico 16.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão da resistência vascular pulmonar.

**Tabela 17.0-** Estatística descritiva da resistência vascular pulmonar por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	313,1	383,6	462,8	397,8	373,0	367,2	256,3
	D.P.	138,8	253,8	345,9	249,5	241,8	251,0	213,5
	Mín.	68	12,8	182	192	154	126	117
	Máx.	609	1107	1381	1120	1094	1094	884
<b>Grupo E</b>	Média	285,2	298,8	351,2	407,5	391,4	388,7	358,6
	D. P.	88,4	127,9	146	195,4	162,6	164,8	177,6
	Mín.	102	42	39,3	36,7	34	59	24
	Máx.	433	640	654	888	654	733	746
<b>Grupo L</b>	Média	256,9	420,2	396,6	338,4	333,6	321,3	284,7
	D. P.	127,5	290,1	247,0	199,2	182,2	127,7	122,6
	Mín.	137	88	171	150	44	126	118
	Máx.	711	1155	1163	971	766	631	626

Os índices de resistência vascular pulmonar (dinas. seg.  $\text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ ) em  $M_1$  não foram estatisticamente diferentes em repouso nos três grupos. Após a intoxicação de anestésico local todos os grupos se comportaram de maneira semelhante com aumento significativo de valores, assim mantendo-se até o fim do experimento. Não houve diferença entre os grupos (Gráfico 17.0; Tabela 18.0).

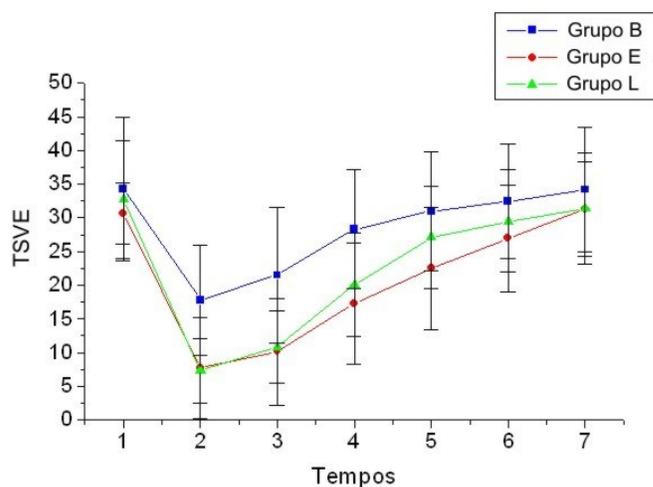


**Gráfico 17.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão dos índices de resistência vascular pulmonar.

**Tabela 18.0-** Estatística descritiva do índice de resistência vascular pulmonar por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	222,6	277,2	330,6	281,2	263,1	266,6	247,9
	D.P.	99,5	177,4	252,8	170,4	160,9	169,1	143,4
	Mín.	49	27	136	134	108	88	91
	Máx.	426	775	1022	784	711	711	574
<b>Grupo E</b>	Média	203,5	214,7	252,6	291,8	278,9	278,3	255,9
	D. P.	59,0	91,4	104,1	135,7	112,2	116,5	123,2
	Mín.	71	29	27,3	25,7	24	41	16
	Máx.	294	435	458	604	471	528	507
<b>Grupo L</b>	Média	179,7	292,1	270,0	239,2	233,9	226,1	202,6
	D. P.	80,6	189,0	175,6	139,9	121,5	83,3	78,5
	Mín.	89	57	0	104	32	82	85
	Máx.	462	751	814	680	498	442	407

O trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g. m) em  $M_1$  não foi estatisticamente diferente nos três grupos em repouso. Após a injeção de anestésico local todos os grupos apresentaram diminuição dos valores até  $M_5$ . O grupo E apresentou valores menores que os de B de  $M_2$  a  $M_5$  e o grupo L de  $M_2$  a  $M_4$ . Em  $M_5$  os valores de E foram inferior aos de L (Gráfico 18.0; Tabela 19.0).



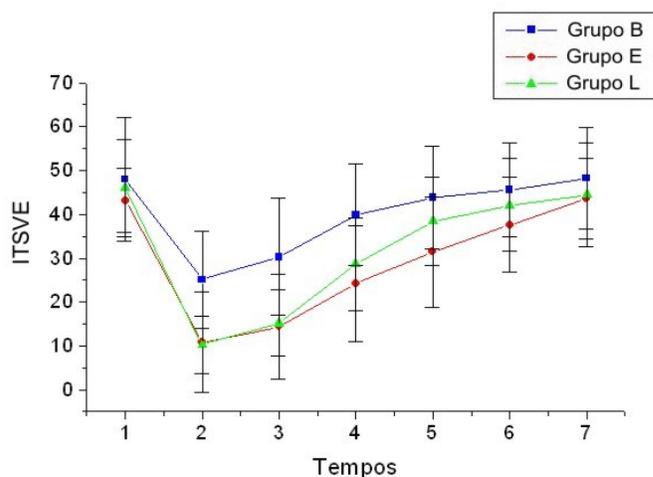
**Gráfico 18.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo.

**Tabela 19.0-** Estatística descritiva do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	34,3	17,8	21,5	28,3	31,0	32,4	34,2
	D.P.	10,6	8,2	10,1	8,9	8,8	8,5	9,3
	Mín.	14,5	1,8	3,5	12,0	10,7	11,4	17,0
	Máx.	53,6	39,8	51,7	48,4	47,0	50,3	54,6
<b>Grupo E</b>	Média	30,7	7,7	10,1	17,3	22,5	27,0	31,3
	D. P.	4,5	7,5	7,9	9,0	9,1	7,9	7,0
	Mín.	20,8	1,3	1,0	1,8	4,8	6,4	13,9
	Máx.	36,9	32,6	29,4	32,0	37,9	40,6	48,8
<b>Grupo L</b>	Média	32,7	7,3	10,8	20,1	27,1	29,5	31,4
	D. P.	8,8	4,8	5,4	7,7	7,6	7,6	8,2
	Mín.	18,6	1,4	2,1	10,3	17,0	18,8	17,1
	Máx.	48,0	18,2	19,4	36,6	39,8	45,7	49,5

Os índices de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo ( $\text{g} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{m}^2$ ) em  $M_1$  não foram estatisticamente diferentes nos três grupos. Após a intoxicação com anestésico local houve uma queda significativa nos três grupos. Esses valores assim se mantiveram até  $M_4$  em B, e até  $M_5$  nos grupos E e L.

Comparativamente a B a queda em E foi mais importante e mais prolongada de  $M_2$  a  $M_6$  e em L de  $M_2$  a  $M_4$ . O grupo E teve queda mais importante do que o grupo L somente em  $M_5$ . (Gráfico 19.0; Tabela 20.0).

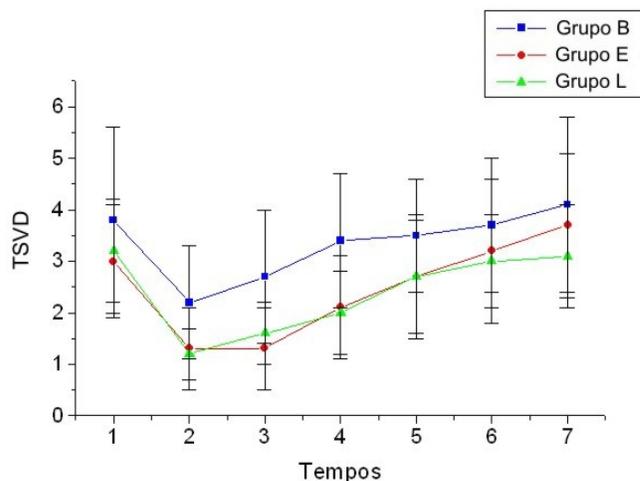


**Gráfico 19.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão dos índices de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo.

**Tabela 20.0-** Estatística descritiva do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo por grupo e tempo.

		<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>2</sub></b>	<b>M<sub>3</sub></b>	<b>M<sub>4</sub></b>	<b>M<sub>5</sub></b>	<b>M<sub>6</sub></b>	<b>M<sub>7</sub></b>
<b>Grupo B</b>	Média	48,0	25,1	30,3	39,9	43,8	45,6	48,2
	D.P.	14,0	11,1	13,4	11,6	11,6	10,7	11,6
	Mín.	22,2	2,3	4,7	19,6	17,2	18,6	26,5
	Máx.	73,4	52,5	67,7	65,2	62,7	65,2	71,4
<b>Grupo E</b>	Média	43,2	10,9	14,3	24,3	31,4	37,6	43,5
	D. P.	7,4	11,4	12,0	13,2	12,6	10,8	9,1
	Mín.	28,9	1,9	1,4	2,7	7,1	9,5	20,8
	Máx.	57,0	20,9	47,6	50,3	53,2	51,8	61,3
<b>Grupo L</b>	Média	46,0	10,2	15,2	28,6	38,4	42,1	44,5
	D. P.	11,1	6,5	7,6	10,7	10,0	10,5	11,8
	Mín.	25,6	1,8	2,4	15,1	22,8	26,5	25,2
	Máx.	65,5	24,6	27,5	47,0	52,4	58,5	70,7

O trabalho sistólico do ventrículo direito (g. m) em M<sub>1</sub> não foi estatisticamente diferente entre os grupos em repouso. Após a injeção de anestésico local houve queda nos três grupos mas esta perdurou em B somente até M<sub>3</sub>, em L até M<sub>4</sub> e em E até M<sub>5</sub>. Os valores de E e L foram inferiores aos de B de M<sub>2</sub> a M<sub>5</sub> (Gráfico 20.0; Tabela 21.0).

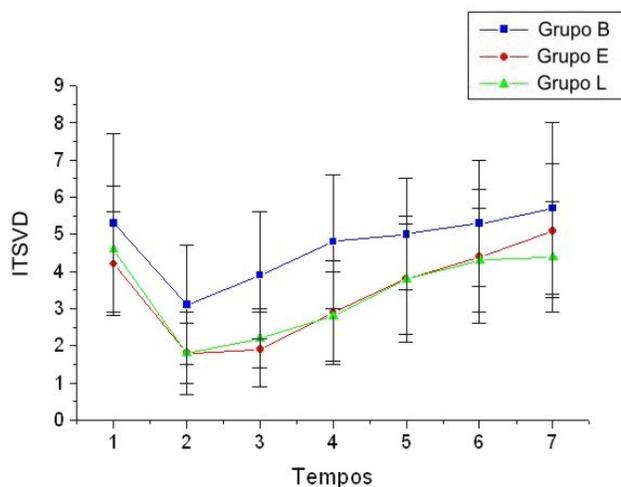


**Gráfico 20.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão do trabalho sistólico do ventrículo direito

**Tabela 21.0-** Estatística descritiva do trabalho sistólico do ventrículo direito por grupo e tempo.

		M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>7</sub>
<b>Grupo B</b>	Média	3,8	2,2	2,7	3,4	3,5	3,7	4,1
	D.P.	1,8	1,1	1,3	1,3	1,1	1,3	1,7
	Mín.	1,2	0,2	1,0	1,2	1,8	1,8	1,8
	Máx.	7,2	4,2	5,9	5,7	5,2	5,9	8,0
<b>Grupo E</b>	Média	3,0	1,3	1,3	2,1	2,7	3,2	3,7
	D. P.	1,1	0,8	0,8	1,0	1,2	1,4	1,4
	Mín.	0,6	0,3	0,2	0,6	1,1	1,1	1,1
	Máx.	4,9	2,7	3,5	4,7	4,9	5,9	5,9
<b>Grupo L</b>	Média	3,2	1,2	1,6	2,0	2,7	3,0	3,1
	D. P.	1,0	0,5	0,6	0,8	1,1	0,9	1,0
	Mín.	1,5	0,2	0,7	0,2	0,8	1,4	1,5
	Máx.	5,9	2,4	3,0	4,1	5,9	5,0	5,0

O índice do trabalho sistólico do ventrículo direito ( $\text{g} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{m}^2$ ) em  $M_1$  não foi estatisticamente diferente entre os grupos em repouso. Após a injeção de anestésico local, os três grupos apresentaram uma queda de valores quando comparados com o padrão. Essa queda estendeu-se somente até  $M_3$  no grupo B, até  $M_4$  no grupo E e até  $M_5$  no grupo L. Os valores de E e L foram significativamente inferiores ao do grupo B até  $M_5$  (gráfico 21.0; Tabela 22.0).



**Gráfico 21.0-** Valores médios  $\pm$  desvio padrão dos índices do trabalho sistólico do ventrículo direito

**Tabela 22.0-** Estatística descritiva do índice do trabalho sistólico do ventrículo direito por grupo e tempo.

		$M_1$	$M_2$	$M_3$	$M_4$	$M_5$	$M_6$	$M_7$
<b>Grupo B</b>	Média	5,3	3,1	3,9	4,8	5,0	5,3	5,7
	D.P.	2,4	1,6	1,7	1,8	1,5	1,7	2,3
	Mín.	1,6	0,2	1,3	1,8	2,6	2,5	2,5
	Máx.	9,6	5,6	7,8	8,0	7,4	7,9	10,4
<b>Grupo E</b>	Média	4,2	1,8	1,9	2,9	3,8	4,4	5,1
	D. P.	1,4	1,1	1,0	1,4	1,5	1,8	1,8
	Mín.	0,9	0,5	0,3	0,8	1,5	1,7	1,7
	Máx.	6,4	4,2	4,6	6,4	6,5	7,4	7,8
<b>Grupo L</b>	Média	4,6	1,8	2,2	2,8	3,8	4,3	4,4
	D. P.	1,7	0,8	0,8	1,2	1,7	1,4	1,5
	Mín.	2,0	0,4	0,9	0,4	1,0	2,2	2,3
	Máx.	9,4	3,4	4,0	5,7	9,1	6,7	7,3

Durante as avaliações dos eletrocardiogramas, os resultados foram separados em dois grupos: distúrbios da condução e distúrbios do ritmo.

Foram considerados distúrbios de condução alterações como:

- bloqueio sino-atrial (tabela 23.0);
- aumento do PR (tabela 23.1);
- bloqueio intra-atrial (tabela 23.2);
- bloqueio de ramo esquerdo (tabela 23.3);
- bloqueio de ramo direito (tabela 23.4);
- bloqueio átrio ventricular de 2° grau tipo I (tabela 23.5).

Através da análise estatística foi observada diferença significativa apenas na frequência do bloqueio intra-atrial nos grupos B e E, e uma tendência de maior frequência de bloqueio de ramo esquerdo nesses mesmos grupos.

**Tabela 23.0-** Bloqueio sino atrial

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	20 100%	19 95%	20 100%	<b>59</b>
<b>Sim</b>	0	1 5%	0	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	20	20	20	<b>60</b>

**Teste exato de Fisher p = 1.000**



**Figura 9.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio sino atrial.

**Tabela 23.1-** Aumento do PR

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	2	0	2	<b>4</b>
	10%	0	10%	
<b>Sim</b>	18	20	18	<b>56</b>
	90%	100%	90%	
<b>TOTAL</b>	20	20	20	<b>60</b>

**Teste exato de Fisher p = 0.532**



**Figura 10.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando aumento do intervalo PR.



**Figura 11.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando aumento do intervalo PR



**Figura 12.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando aumento do intervalo PR.

**Tabela 23.2-** Bloqueio intra atrial

	GB	GE	GL	TOTAL
Não	7 35%	11 55%	19 95%	37
Sim	13 65%	9 45%	1 5%	23
<b>TOTAL</b>	20	20	20	<b>60</b>

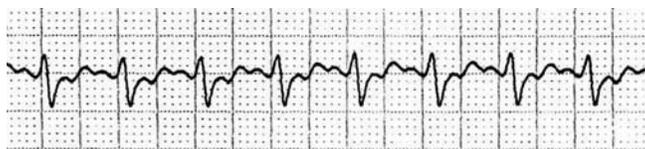
Teste qui – quadrado  $\chi^2 = 15.79$ ; GL = 2;  $p < 0,001$



**Figura 13.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando bloqueio intra atrial.



**Figura 14.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando bloqueio intra - atrial.

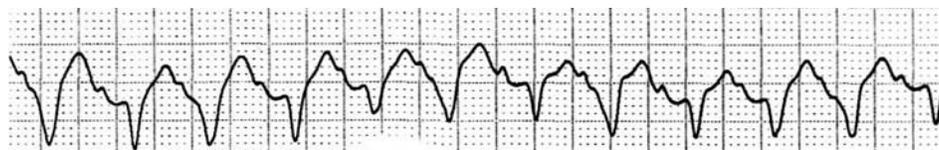


**Figura 15.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio sino - atrial.

**Tabela 23.3-** Bloqueio de ramo esquerdo

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	4	4	10	<b>18</b>
	20%	20%	50%	
<b>Sim</b>	16	16	10	<b>42</b>
	80%	80%	50%	
<b>TOTAL</b>	20	20	20	<b>60</b>

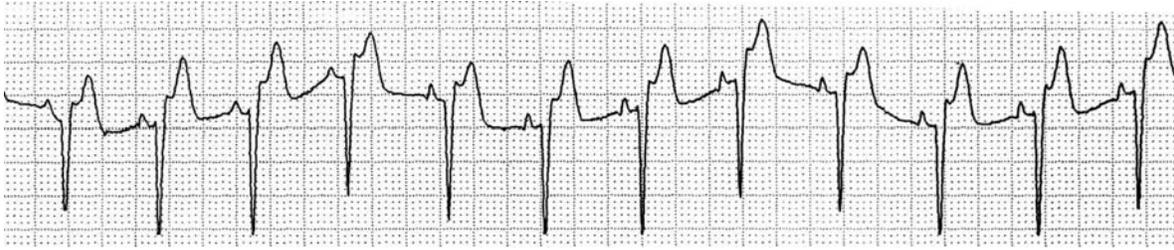
Leve tendência ( $p < 0.10$ ). Maior frequência nos grupos “B” e “E”.



**Figura 16.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando bloqueio de ramo esquerdo.



**Figura 17.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando bloqueio de ramo esquerdo.



**Figura 18.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio de ramo esquerdo.

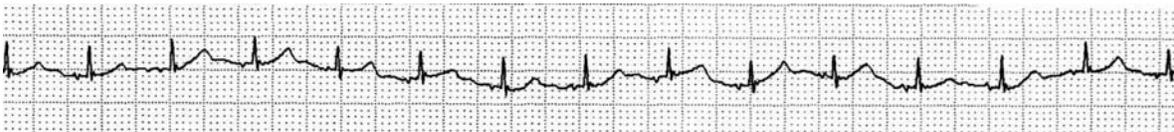
**Tabela 23.4-** Bloqueio de ramo direito

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	19	18	18	<b>55</b>
	95%	90%	90%	
<b>Sim</b>	1	2	2	<b>5</b>
	5%	10%	10%	
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>60</b>

**Teste exato de Fisher p = 1,000**



**Figura 19.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando bloqueio de ramo direito.



**Figura 20.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando bloqueio de ramo direito.

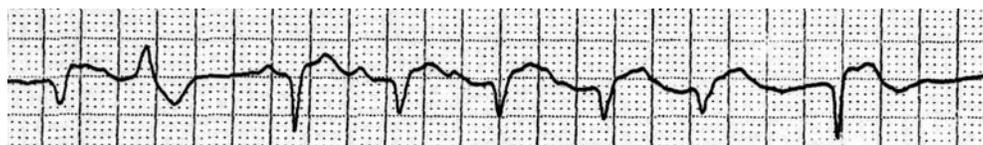


**Figura 21.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio de ramo direito.

**Tabela 23.5-** Bloqueio AV de 2° grau tipo I

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	19 95%	18 90%	20 100%	<b>57</b>
<b>Sim</b>	1 5%	2 10%	0 0	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>60</b>

Teste exato de Fisher:  $p = 0,766$



**Figura 22.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando bloqueio átrio ventricular de 2 grau do tipo 1.



**Figura 23.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando bloqueio átrio ventricular de 2 grau do tipo 1.

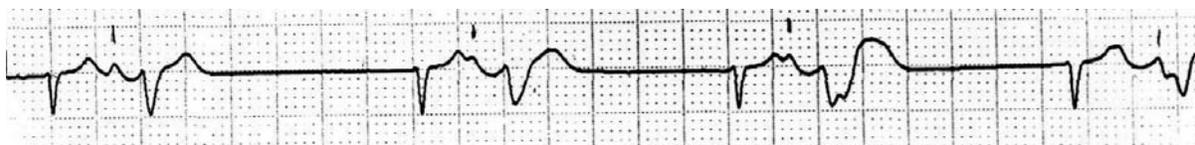
Foram considerados distúrbios do ritmo alterações como:

- ritmo juncional (tabela 24.0);
- fibrilação atrial (tabela 24.1);
- arritmia sinusal (tabela 24.2);
- taquicardia supraventricular (tabela 24.3);
- taquicardia ventricular (tabela 24.4);
- extrassístole ventricular (Tabelas 24.5).

**Tabela 24.0-** Ritmo Juncional

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	20 100%	19 95%	20 100%	<b>59</b>
<b>Sim</b>	0	1 5%	0	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	20	20	20	<b>60</b>

**Teste exato de Fisher p = 1.000**

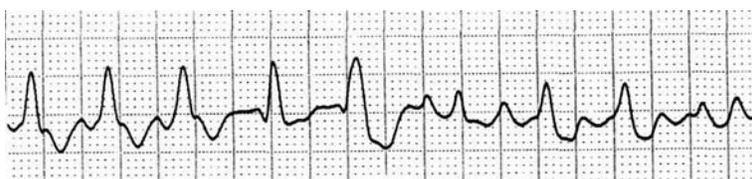


**Figura 24.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando ritmo juncional.

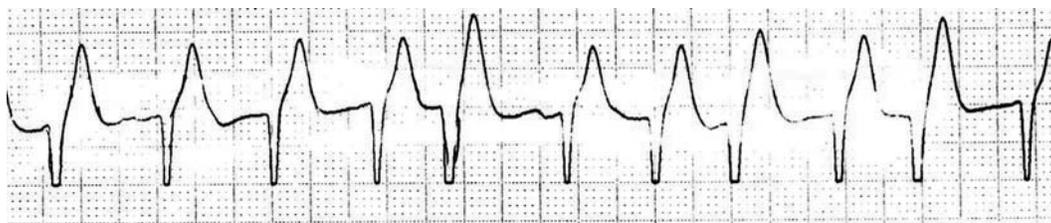
**Tabela 24.1-** Fibrilação Atrial

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	19	18	20	<b>57</b>
	95%	90%	100%	
<b>Sim</b>	1	2	0	<b>3</b>
	5%	10%	0	
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>60</b>

Teste exato de Fisher  $p = 0,766$



**Figura 25.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando fibrilação atrial.

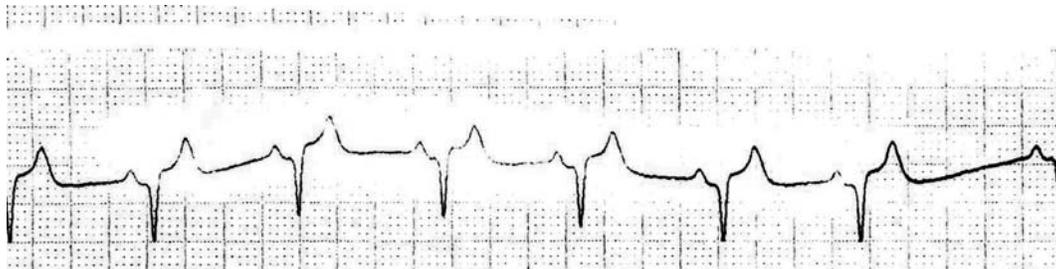


**Figura 26.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando fibrilação atrial.

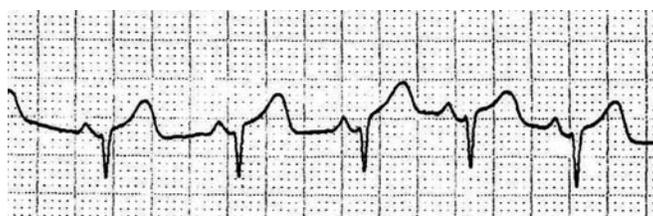
**Tabela 24.2-** Arritmia Sinusal

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	18	18	18	<b>54</b>
	90%	90%	90%	
<b>Sim</b>	2	2	2	<b>6</b>
	10%	10%	10%	
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>60</b>

Teste exato de Fisher  $p = 1.000$



**Figura 27.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando arritmia sinusal.



**Figura 28.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando arritmia sinusal.



**Figura 29.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando arritmia sinusal.

**Tabela 24.3-** Taquicardia Supraventricular

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	20	19	20	<b>59</b>
	100%	95%	100%	
<b>Sim</b>	0	1	0	<b>1</b>
	0	5%	0	
<b>TOTAL</b>	20	20	20	<b>60</b>

**Teste exato de Fisher p = 1.000**

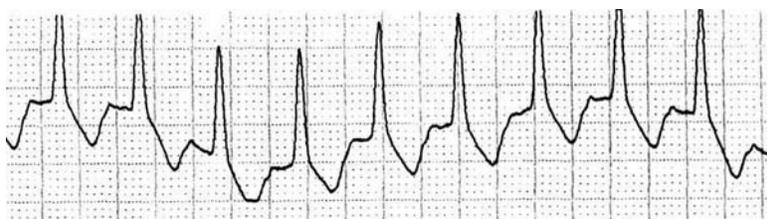


**Figura 30.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando taquicardia supraventricular.

**Tabela 24.4-** Taquicardia Ventricular

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	18	19	18	<b>55</b>
	90%	95%	90%	
<b>Sim</b>	2	1	2	<b>5</b>
	10%	5%	10%	
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>60</b>

**Teste exato de Fisher: p = 1.000**



**Figura 31.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo B apresentando taquicardia ventricular.



**Figura 32.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo L apresentando taquicardia ventricular não sustentada.



**Figura 33.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando taquicardia ventricular sustentada.

**Tabela 24.5-** Extrassístole Ventricular

	<b>GB</b>	<b>GE</b>	<b>GL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Não</b>	20 100%	19 95%	19 100%	<b>58</b>
<b>Sim</b>	0 0	1 5%	0 0	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>60</b>

**Teste exato de Fisher p = 1.000**



**Figura 34.0-** Eletrocardiograma de um animal do grupo E apresentando extrassístole ventricular.

## ***4- DISCUSSÃO***

Não há na literatura internacional trabalhos sobre mistura enantiômera, portanto, baseamo-nos somente em publicações nacionais para realizarmos a discussão sobre o assunto (UDELSMANN *et al*, 2006).

Em fevereiro de 2001, uma paciente do Royal Sussex County Hospital em Brighton (Inglaterra), foi a óbito após a administração endovenosa de bupivacaína inadvertidamente em um procedimento de anestesia epidural (GRISTWOOD, 2002). Esse fato reforça a importância do objetivo do nosso trabalho em comparar os efeitos tóxicos sobre o sistema cardiovascular dos anestésicos locais: bupivacaína, levobupivacaína e mistura enantiômera.

De dez a quinze anos para cá, aproximadamente, os suínos vêm sendo utilizados progressivamente como animais modelos para pesquisa da área biomédica. Esse interesse é devido a várias similaridades anatômicas e funcionais entre os suínos e humanos (HANNON, BOSSONE e WADE, 1990; GROBAN, 2003).

As doses de 10 mg.kg de tiopental sódico para a indução e a dose de 15 mg.Kg.h<sup>-1</sup> do mesmo fármaco para infusão contínua já foram descritas por outros autores que trabalharam com o mesmo modelo animal (LEFRANT *et al*, 2001; LEFRANT *et al*, 2003). Esses autores observaram estabilidade hemodinâmica por duas horas com o uso de tiopental nas doses citadas.

Alguns autores como NYSTROM, HEAVNER e BUFFINGTON, 1999; SEGURA *et al*, 2002; SRINIVASA *et al*, 2003; GROBAM, 2003; utilizaram como metodologia a infusão contínua de anestésicos locais enquanto, optamos por aplicar um único bolus intravenoso de cada anestésico local para simular a situação clínica da injeção intravascular inadvertida no caso de uma anestesia epidural, seguindo a metodologia adotada por RUTTEN *et al*, 1989; BRUELLE *et al*, 1996; HUANG *et al*, 1998; LEFRANT *et al*, 2001; LEFRANT *et al*, 2003.

Para este estudo foi utilizado bolus intravenoso de 4 mg/kg de acordo com os estudos prévios de LA COUSSAYE *et al*, 1994; BRUELLE, 1996; LEFRANT *et al*, 2001 e LEFRANT *et al*, 2003, pois foi observado ser essa dose capaz de induzir toxicidade.

Assim como outros autores, os experimentos foram iniciados após 30 minutos da estabilização (BRUELLE *et al*, 1996; MORRISON *et al*, 2000)

Quanto ao débito cardíaco, todos os grupos apresentaram uma queda significativa de valores após a intoxicação concordando com HUANG *et al* (1998), que compararam a bupivacaína racêmica e a levobupivacaína em ovelhas, relatou que altas doses de bupivacaína causaram queda do débito cardíaco. Os valores apresentados no nosso estudo permaneceram alterados até o fim do experimento discordando de RUTTEN *et al*, 1989, que também usou ovelhas como modelo experimental e trabalhou com bupivacaína na dose de 80 mg, observando um aumento inicial do débito cardíaco e que após dez minutos os valores retornaram ao valor padrão.

O índice cardíaco, em todos os três grupos apresentou queda de valores bastante significativa no primeiro momento, permanecendo com valores diferentes do padrão até a conclusão do experimento. Os grupos E e L se comportaram de maneiras semelhantes diferindo entre si em apenas um momento. ROYSE e ROYSE (2005), que trabalharam com coelhos da raça Nova Zelândia, em seu estudo comparando bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína, observaram que houve uma severa redução do índice cardíaco no grupo que recebeu bupivacaína e redução no grupo que recebeu levobupivacaína. Somente o grupo que recebeu ropivacaína se destacou por não alterar contratilidade e o débito cardíaco. A queda ocasionada pela bupivacaína é explicada pela redução da contratilidade com aumento da resistência vascular fazendo com que ocorra redução do índice cardíaco. Já a levobupivacaína reduz a contratilidade cardíaca de maneira semelhante a bupivacaína, porém induz a uma resposta vascular bifásica levando ao aumento da resistência vascular. UDELSMANN *et al* (2006), que estudaram intoxicação de bupivacaína e mistura enantiômera com excesso de 50 % em cães, assim como nosso estudo observou queda de valores do índice cardíaco após a intoxicação de bupivacaína e mistura enantiômera, porém a queda foi muito mais acentuada neste último grupo.

Em relação à frequência cardíaca o grupo B manteve-se estável durante todo o experimento. O grupo levobupivacaína apresentou uma queda aproximada de 18% a partir da intoxicação, como já havia sido relatado por ZAPATA – SUDO em 2001, em seu estudo realizado com coração de ratos *in vitro*. GROBAN *et al* (2003) que trabalharam com

intoxicação de lidocaína, bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína em cães e HUANG *et al* (1998) relataram que altas doses de bupivacaína e levobupivacaína levam a uma queda bastante significativa da frequência cardíaca, uma fase de excitação do sistema nervoso central, ativando o sistema nervoso simpático levando a uma taquicardia e a uma hipertensão mascarando os efeitos diretos dos anestésicos locais no miocárdio. Esse estudo difere dos nossos resultados, pois no grupo B a frequência cardíaca permaneceu estável e o grupo L apresentou queda em todos os tempos. DENSON, BEHBEHANI e GREGG (1992) em seu estudo comparativo dos efeitos da levobupivacaína e bupivacaína em ratos observaram que o grupo levobupivacaína produziu uma bradicardia moderada e que apenas dois animais de doze foram a óbito. Já no grupo bupivacaína ocorreu uma bradicardia severa seguida de hipotensão e morte de todos os animais

CORTÊS *et al* (2003), em seu experimento, não observaram bradicardia em nenhum dos pacientes dos dois grupos, bupivacaína e mistura enantiômera, discordando do nosso estudo, onde o grupo E foi o que apresentou a maior queda de valores após a intoxicação. ROYSE e ROYSE (2005) relataram que não houve diferença estatisticamente significativa após a administração dos fármacos, bupivacaína e levobupivacaína, e o grupo controle, apesar de frequência cardíaca ter diminuído nos grupos que receberam os fármacos e ter aumentado no grupo de controle. UDELSMANN *et al* (2006) ao contrário do nosso estudo observaram taquicardia acentuada nos dois grupos: bupivacaína e mistura enantiômera, discordando do nosso estudo onde os grupos apresentaram bradicardia sendo esta mais discreta no grupo bupivacaína.

O volume sistólico, nos grupos B e E os valores se comportaram de maneira semelhante não havendo diferença estatística entre eles. Todos os três grupos apresentaram queda logo após a intoxicação, mas retornavam ao normal nas duas últimas medidas.

Quanto ao índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo UDELSMANN *et al* (2006), observaram queda significativa nos dois grupos sendo que essa queda foi mais acentuada no grupo que recebeu mistura enantiômera, concordando com nosso estudo.

Quanto ao índice do trabalho sistólico do ventrículo direito UDELSMANN *et al* (2006) observaram uma tendência à diminuição após a intoxicação havendo diferença entre os grupos discordando de nosso estudo onde o grupo que recebeu mistura enantiômera apresentou uma queda de valores superiores ao grupo que recebeu bupivacaína.

A pressão arterial média apresentou queda logo após a aplicação do anestésico local, mas o grupo B por apresentar uma alteração mais discreta teve uma estabilização de valores mais rápida que os demais. Segundo HUANG *et al* (1998) a pressão arterial média com doses similares às utilizadas em nosso trabalho, tanto a bupivacaína quanto a levobupivacaína causaram uma queda de valores logo após a aplicação do agente. ROYSE e ROYSE (2005) não observaram diferenças em relação aos valores padrão após a administração da bupivacaína e da levobupivacaína, sugerindo que mecanismos reflexivos sejam ativados para manter a pressão arterial média apesar de anestesia geral.

RUTTEN *et al* (1989), logo após a aplicação da bupivacaína, observaram um aumento de valores da pressão arterial média inicial e os mesmos retornam aos valores próximos ao padrão após dez minutos. BRUELLE *et al* (1996), que realizaram seu estudo com cães, mostraram que no primeiro minuto após a intoxicação com bupivacaína, a pressão arterial média caiu cerca de 25% concordando com os resultados do nosso estudo.

UDELSMANN *et al* (2006), observaram em cães queda significativa tanto do grupo bupivacaína quanto do grupo que recebeu mistura com excesso enantiômero, sendo que este último grupo apresentou queda mais significativa de valores concordando com nosso estudo.

A pressão arterial diastólica, após a intoxicação com bupivacaína apresentou queda significativa de valores, novamente discordando de RUTTEN *et al*, 1989, que mostraram elevação desses valores. Este autor achou seus resultados bastante surpreendentes, pois esperava valores abaixo do padrão. Sua justificativa foi à queda significativa da resistência vascular periférica, o que no nosso estudo apresentou-se com valores mais elevados que o padrão. Nas duas medidas do trabalho citado os valores retornavam próximos ao padrão após dez minutos da aplicação do fármaco.

UDELSMANN *et al* (2006) não observaram diferenças da pressão venosa central entre os grupos. Após a aplicação houve uma elevação de valores que permaneceram assim até o fim do experimento. Em nosso estudo também observamos um aumento de valores, sendo que as alterações foram mais significativas no grupo E.

Após a intoxicação, todos os três grupos se comportaram de maneira semelhante no que diz respeito à pressão da artéria pulmonar média, tendo seus valores alterados somente após a quarta medição, mantendo-se com valores diferentes do padrão até o fim do experimento. Esses dados discordam de RUTTEN *et al*, 1989, que apresentou um gráfico totalmente oposto em seu trabalho com bupivacaína, com uma elevação de valores logo após a aplicação do anestésico, com conseqüente queda até os valores normais.

Em relação aos dados da pressão da artéria pulmonar ocluída todos os grupos se comportaram de maneira semelhante, apresentando um aumento significativo de valores logo após a aplicação dos anestésicos locais, permanecendo com esses valores diferentes do padrão até a conclusão do experimento concordando com o trabalho apresentado por UDELSMANN *et al* (2006) que comparou a bupivacaína e a mistura com excesso enantiomérico de 50%.

Segundo ROYSE e ROYSE (2005) o índice de resistência vascular sistêmica foi aumentando pela bupivacaína e não apresentou alterações com o levobupivacaína. Já em nosso estudo observamos que assim como no trabalho mencionado a bupivacaína elevou os valores do índice de resistência vascular sistêmica, enquanto a levobupivacaína apresentou uma queda no primeiro momento para depois ocorrer à elevação dos valores quando comparado com a medida padrão. UDELSMANN *et al* (2006), não observou alteração entre os grupos quando comparados a medidas em repouso.

Quanto ao índice da resistência vascular pulmonar, UDELSMANN *et al* (2006) não mostraram diferenças entre os grupos, porém houve um aumento de valores logo após a intoxicação com anestésicos locais concordando com nosso estudo.

Os mecanismos de efeitos dos anestésicos locais sobre os parâmetros da eletrofisiologia cardíaca foram amplamente estudados. Alguns autores relataram que com a utilização da bupivacaína observaram alterações nos parâmetros eletrofisiológicos com um

prejuízo dramático de condução de ventricular (BRUELLE *et al*, 1996; LEFRANT *et al*, 2001; LEFRANT *et al*, 2003). CHANG *et al*, relataram que a bupivacaína e a levobupivacaína eram equivalentes quanto à toxicidade cardíaca quando as drogas eram administradas pela via intracoronária. Em nosso estudo pudemos observar que a levobupivacaína causa maiores alterações na toxicidade cardíaca do que a bupivacaína racêmica.

BROWN *et al* (1995) que acompanharam as mudanças cardiovasculares em humanos que recebiam anestésias regionais no período de 1985 a 1992, relataram que a bupivacaína era bastante associada a quadros de convulsões, pois em um estudo realizado com dezesseis pacientes todos apresentaram quadros convulsivos e não houve nenhum quadro de colapso cardiovascular.

Foi observado em nosso estudo o prolongamento do intervalo PR em 56 animais dos 60 estudados. GRISTWOOD *et al* (1994), em sua revisão bibliográfica sobre a levobupivacaína relataram que bupivacaína causava um prolongamento do intervalo PR, enquanto a levobupivacaína não apresentou alteração significativa desse intervalo. MATHER e CHANG (2001), em sua revisão bibliográfica sobre cardiotoxicidade dos anestésicos locais, BRUELLE *et al*, (1996) e GRISTWOOD (2002), também observaram o aumento do intervalo PR com o uso da bupivacaína em seus estudos. Isso foi justificado porque os anestésicos locais bloqueiam os canais de cálcio, com conseqüente diminuição da condução do impulso elétrico. GRISTWOOD (2002) relata que a levobupivacaína tem efeitos arritmogênicos incluindo taquicardia ventricular podendo levar a colapso cardiovascular e morte. Em nosso estudo apenas dois animais do grupo L apresentaram taquicardia ventricular, porém nenhum deles foi a óbito. DENSON, BEHBEHANI e GREGG (1992) relataram que apenas o grupo bupivacaína apresentou arritmias ventriculares enquanto que no grupo levobupivacaína não houve nenhum caso.

FOSTER e MARKHAM (2000) descreveram em sua revisão bibliográfica que a cardiotoxicidade da bupivacaína reflete-se em forma de arritmias cardíacas como taquicardia ventricular. Em nosso estudo apenas dois animais do grupo bupivacaína apresentaram taquicardia ventricular não sendo isso estatisticamente significativo. HUANG *et al* (1998), em seu trabalho relataram que a bupivacaína e a levobupivacaína são

igualmente tóxicas para o sistema cardiovascular, ou seja, produziram efeitos inotrópicos negativos comparáveis, porém a levobupivacaína causou menos arritmias fatais que a bupivacaína. Nesse estudo poucos animais apresentaram bloqueios átrio-ventriculares (BAV). Apenas um animal do grupo levobupivacaína apresentou BAV de 1º grau e um animal do grupo bupivacaína e dois do grupo levobupivacaína apresentaram BAV de 2º grau tipo I. SEGURA *et al* (2002), em seu experimento relataram que bloqueios átrio-ventriculares foram observados em poucas ocasiões, apenas quando a frequência cardíaca encontrava-se em torno de 240 batimentos por minuto, o que difere de nosso estudo, pois os animais apresentaram frequência cardíaca sempre inferior a 240.

O débito cardíaco é dependente da frequência cardíaca (FC) e do volume sistólico (VS) pelo coração a cada sístole. Esse volume depende da força de contração do músculo cardíaco, ou seja, quanto maior a força, maior o volume ejetado. A força de contração por sua vez, depende do volume de sangue que chega ao ventrículo durante a diástole (lei de Frank-Starling), e/ou de estimulação do sistema nervoso autônomo (simpático). Se houver aumento na força de contração, mais sangue será ejetado, e o volume sistólico final no coração será menor (CUNNINGHAM, 1995; TERZI, 1995).

O débito cardíaco é calculado pela fórmula:

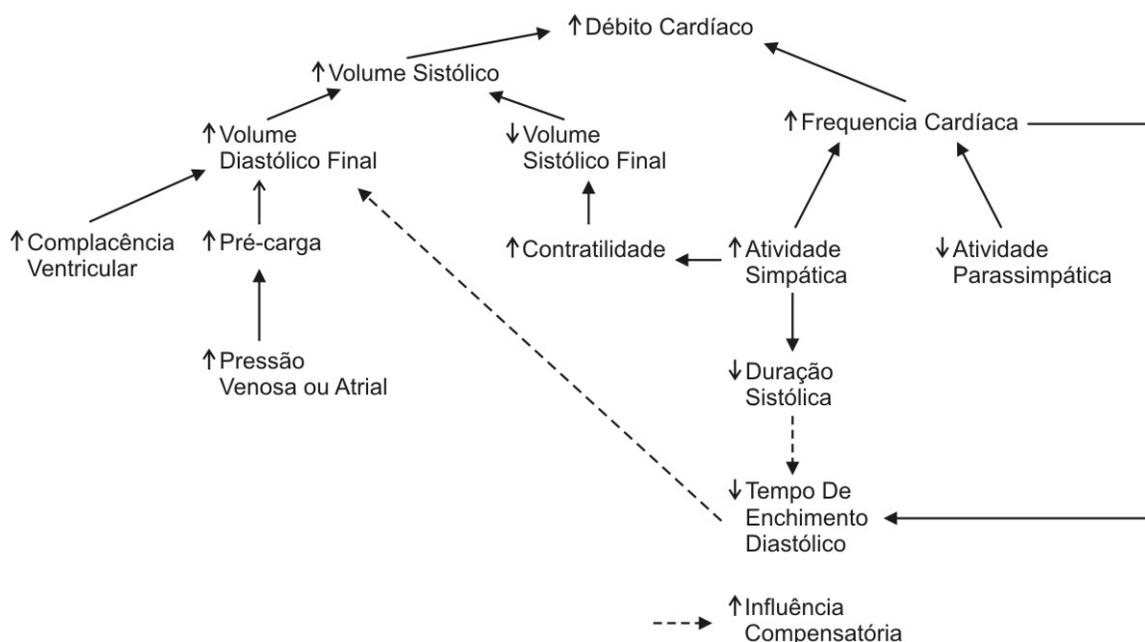
$$DC = FC \times VS \text{ (onde: FC = frequência cardíaca; VS = volume sistólico)}$$

Podemos concluir que os três grupos apresentaram queda do débito cardíaco por apresentarem queda significativa da tanto da frequência cardíaca (cronotrópico negativo) quanto do volume sistólico (inotrópico negativo).

Os grupos E e L apresentaram valores inferiores ao grupo B porque a frequência cardíaca e o volume sistólico apresentaram quedas mais significativas de valores influenciando o débito cardíaco.

HUANG *et al* (1998) observaram que a depressão miocárdica (contratilidade) e queda do débito cardíaco ocorreram de forma similar com a levobupivacaína e a bupivacaína. ROYSE e ROYSE (2005) também observaram que tanto a bupivacaína como a levobupivacaína reduziram a contratilidade e o índice cardíaco. Analisando esses dois

estudos, parece que a depressão miocárdica (contratilidade e débito cardíaco) é no mínimo similar entre esses dois fármacos. Em nosso estudo observamos que a levobupivacaína foi mais depressora da contratilidade (queda acentuada do índice sistólico e volume sistólico) e do débito cardíaco (figura 35.0).



**Figura 35.0-** Resumo do controle do débito cardíaco (Fonte: CUNNINGHAM, 1995).

A menor toxicidade cardíaca do isômero S(-) seria devida à sua menor afinidade no bloqueio dos canais de sódio das células cardíacas, inferior àquela do isômero R(+) que foi demonstrada em cobaias (VALENZUELA *et al.*, 1995); tais dados, no entanto, devem ser olhados com alguma reserva antes de serem extrapolados para humanos.

Apesar de ter sido demonstrado por outros autores que compararam a levobupivacaína e a bupivacaína racêmica em animais e que encontraram toxicidade semelhante ou mesmo maior da bupivacaína racêmica (JUNG *et al.*, 2004, MASUDA *et al.*, 2004; ROYSE e ROYSE, 2005), nossos resultados mostraram uma maior repercussão hemodinâmica da levobupivacaína e da mistura enantiomérica, em caso de intoxicação aguda, como a que acontece por ocasião de injeção intravenosa acidental na prática de uma anestesia loco-regional.

Esses resultados são evidentes na queda significativamente mais importante da pressão arterial média, do índice cardíaco e do índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo. Dois animais foram a óbito no grupo E, mas tal não foi estatisticamente significante.

Esses resultados em animais devem ser enxergados com cautela, no entanto, devem permitir algumas reflexões e incentivar estudos mais aprofundados sobre essas drogas. Deve-se continuar a realizar estudos na área a fim de reduzir a morbidade e mortalidade relacionada à anestesia.

***5- CONCLUSÃO***

Nosso trabalho demonstrou que a mistura enantiômera induziu maior depressão cardiovascular em suínos anestesiados com tiopental entre os agentes estudados, numa situação semelhante encontrada por ocasião da injeção intravascular inadvertida de grandes doses de anestésicos locais nas anestésias loco-regionais. A levobupivacaína causou depressão cardiovascular intermediária e a bupivacaína racêmica foi a droga responsável pela menor repercussão hemodinâmica no caso de injeção endovenosa acidental.

Tanto a mistura enantiômera quanto a levobupivacaína apresentaram toxicidade significativamente maior do que a bupivacaína racêmica.

Esses resultados aparentemente contradizem os achados da literatura internacional na qual a apresentação da bupivacaína com componentes levógiros tem demonstrado ser mais segura.

***6- REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS***

ALBRIGHT, G A - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine - **Anesthesiology** 1979; 51:285-287.

ARAÚJO, S – O cateter de Swan Ganz – In: TERZI, R G G; ARAÚJO, S - **Monitorização Hemodinâmica e Suporte Cardiocirculatório do Paciente Crítico** - São Paulo: Ed. Atheneu, 1995: 109 – 120.

ASSAD, R. S; CARDARELLI, M.; ABDUCH, M. C.; AIELLO, V. D.; MAIZATO, M.; JATENE, A. D. - Bandagem reversível do tronco pulmonar: modelo experimental para preparo rápido do ventrículo pulmonar – **Rev Bras Cir Cardiovasc** 1998; 3: 239-248.

BROWN, D.L.; RANSOM, D. M.; HALL, J. A.; LEITCH, C. H.; SCHOEDER, R. D.; OFFORD, K. P. – Regional anesthesia and local anesthetic – induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes – **Anesth Analg** 1995; 81: 321 – 328.

BRUELLE, P.; LEFRANT, J. Y.; COUSSAYE, J. E.; PERAY, P. A.; SASISNE, A.; ELEDJAM, J. J. – Comparative Electrophysiologic and Hemodynamic Effects of Several Amide Local Anesthetic Drugs in Anesthetized Dogs – **Anesth Analg** 1996, 82: 648 –656.

CASATI, A.; PUTZU, M. – Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaína: are they clinically different? – **Best Pract Res Clin Anaesthesiol** 2005; 19: 247 – 268.

CONOVER, W. J. – **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1971.

CORTÊS, C A F; OLIVEIRA, A S; CASTRO, L F L; CAVALCANTI, F S; SERAFIM, M M ; TAIA, C; TAIA FILHO, S – Estudo Comparativo entre Bupivacaína a 0,5%, Mistura enantiômera de Bupivacaína (S75-R25) e Ropivacaína a 0,75% Associadas ao Fentanil em Anestesia peridural para Cesareanas – **Rev Bras Anesthesiol** 2003, 53:177 – 187.

CORTOPASSI, S R G; FANTONI, D T; BERNARDI, M M – Anestésicos locais – in **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária** – SPINOSA, H S; GORNIK, S L; BERNARDI, M M – 2<sup>o</sup> ed – Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan, 1999.

COVINO, B – **Toxicity of Local Anesthetic Agents**. Review Course. Chicago, Cook County Graduate School of Medicine, 1988.

CUNNINGHAM, J.G. - **Tratado de fisiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995, 830p.

FERREIRA, A A – Anestésicos Locais - in **Anestesia Ambulatorial** – CANGIANI, L M : São Paulo – ed. Atheneu, 2001.

FITZPATRICK, K – Anestésicos Locais – in DUKE, J: **Segredos em Anestesiologia – respostas necessárias ao dia a dia** – 2<sup>o</sup> ed - Porto Alegre: Artmed, 2003.

FLEISS, J. L. – **Statistical methods for Rates and Proportions**. John Wiley & Sons, 2<sup>o</sup> ed, 1981.

FRACETO, L.F.; SPISNIC, A.; SCHREIERE, S.; PAULA, E. Differential effects of uncharged aminoamide local anesthetics on phospholipid bilayers, as monitored by <sup>1</sup>H-NMR measurements. **Bio Chemistry** 2005, 115: 11 – 18.

FRACETO, L.F.; PAULA, E. Anestésicos locais: interações com membranas de eritrócitos de sangue humano estudado por ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P. **Quim Nova** 2004, 27: 66-71.

FOSTER, R. H.; MARKHAM, A – Levobupivacine – A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. **Drugs** 2000, 59: 551 – 579.

GLABER, C; MARHOFER, P; ZIMPFER, G; HEINZ, M T; ISTZWOH, C; KAPRAL, S; SCHINDLER, I – Levobupivacaine versus Racemic Bupivacaine for Spinal Anesthesia – **Anesth Analg** 2002, 94: 194 –198.

GLASER, C.; MARHOFER, P; ZIMPFER, G.; HEINZ, M. T.; SITZWOHL, C.; KAPRAL, S.; SCHINDLER, I.; Levobupivacine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia, **Anesth Analg** 2002; 94: 194 – 198.

GONÇALVES, R F; LAURETTI, G R; MATTOS, A L – Estudo Comparativo entre Bupivacaine a 0,5% e Mistura enantiômera de Bupivacaine (S75 –R25) a 0,5% em anestesia Peridural – **Rev Bras Anesthesiol** 2003, 53:169 -176.

GRISTWOOD, R. W. – Cardiac and CNS toxicity of levobupivacine: Strength of evidence for advantage over bupivacaine, **Drug Safety** 2002, 25: 153 – 163.

GROBAN, L.; DEAL, D. D.; VERNON, J. C.; JAMES, R. L.; BUTTERWORTH, J. - Cardiac Resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine anesthetized dogs, **Anesth Analg** 2001, 92: 37 – 43.

HANNON, J P; BOSSONE, C A; WADE, C – Normal Physiological Values for Conscious Pigs Used in Biomedical Research – **Lab A Scien** 1990, 40: 293 – 297.

HONDEGHEM, L M; MILLER, R D – Anestésicos Locais – in KATZUNG, B G - **Farmacologia Básica e Clínica** – 5º ed, Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan, 1994.

HOLT, J P; RHODE, E A ; KINES, H – Ventricular Volumes and Body Weight in Mammals – **A J Physiol** 1968: 215: 704 – 715.

HUANG, Y F; PRYOR, M E; MATHER, L E; VEERING, B T – Cardiovascular and Central Nervous System Effects of Intravenous Levobupivacaine and Bupivacaine in sheep – **Anesth Analg** 1998; 86: 797 – 804.

JUNG C. W., LEE K. H., CHOE Y. S. et al. – Comparison of resuscitative effect of insulin between bupivacaine and levobupivacaine induced cardiovascular collapse in dogs. **Anesthesiology** 2004;101:A 649.

LA COUSSAYE, J E; ELEDJAM, J J; BASSOUL, B. *et al* – Receptor mechanisms for clonidine reversal of bupivacaine – induced ventricular conduction impairment in ventricular conduction in pentobarbital – anesthetized dogs – **Anesth Analg** 1994, 78: 624 – 637.

LACASSIE, H. J.; COLUMB, M.O. – The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor – **Anesth Analg** 2003; 97: 1509 – 1513.

LEFRANT JY, DE LA COUSSAYE JE; RIPART J, MULLER L, LALOURCEY L, PERAY PA, MAZOIT X, SASISNE A, ELEDJAM JJ. - The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets – **Anesth Analg** 2001, 93:1598 - 605.

LEFRANT JY, MULLER L, DE LA COUSSAYE JE, LALOURCEY L, RIPART J, PERAY PA, MAZOIT X, DAZAUT M, SASISNE A, ELEDJAM JJ.- Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets - **Anesthesiology**. 2003,98:96-103.

LOURO, S.R.W.; ANTENEODO, C.; WAJNBERG, E. Carboxyl groups at the membrane interface as molecular targets for local anesthetics. **Bio Chemistry** 1998, 74, p.35-43.

MASUDA R, TAKEDA S, YOSHII S et al. – Levobupivacaine exerts the most detrimental effect on the cardiovascular system among enantiomers of bupivacaína in anesthetized dogs. **Anesthesiology** 2004;101:A 652.

MATHER, L. E.; CHANG, D. H – Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? – **Drugs** 2001; 61: 333 – 342.

MCPHEE, J.C.; RAGSDALE, D.S.; SCHEVER, T.; CATTERALL, W.A. A critical role for transmembrane segment IV6 of the sodium channel  $\alpha$  subunit in fast inactivation, **J Bio Chemistry** 1995, 270, p.12025-12034.

MILLIKEN, G.A. & JOHNSON, D.E. - **Analysis of Messy Data**. Volume I: Designed Experiments. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1984.

MONTGOMERY, D C. - **Design and Analysis of Experiments**. 3<sup>o</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 1991.

MORISHIMA, H. O.; PEDERSEN, H.; FINSTER, M.; TSUJI, A.; FELDMANN, H.S.; ARTHUR, G. R.; COVINO, B. G. - Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes – **Anesthesiology** 1985 agosto, 63:134 – 139.

NEGRI, P.; IVANI, G.; TIRRI, T.; PIANO, A. C.; New local anesthetics for pediatric anesthesia - **C Op Anesth** 2005; 18: 289 – 292.

NYSTROM, E.U.; HEAVNER, J.E.; BUFFINGTON, C.W.- Blood pressure is maintained despite profound myocardial depression during acute bupivacaine overdose in pigs – **Anesth Analg** 1999; 88: 1143 – 1148.

PEREIRA, R I – Anestésicos Locais - in **Anestesiologia – Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo** – YAMASHITA, A M; TAKAOKA, F; AULER JR, J O; IWATA, N M - 5 ed São Paulo: editora Atheneu, 2001: 579 – 595.

REICH, D L; KAPLAN, J A – Hemodynamic monitoring. In: KAPLAN JA – **Card Anesth** 3<sup>o</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Co., 1993:261-298.

ROYSE, C F; ROYSE, A G – The miocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine using pressure volume loops – **Anesth Analg** 2005; 101: 679 – 87.

RUTTEN, A J; NANCARROW, C; MATHER, L E; ILSLEY, A H; RUNCIMAN, W B; UPTON, R N – Hemodynamic and Central Nervous System Effects of Intravenous Bolus Doses of Lidocaine, Bupivacaine, and Ropivacaine in Sheep – **Anesth Analg** 1989; 69: 291 – 299.

SRINIVASA, V; GERNER, P; HADERER, A.; ABDI, S;JAROLIM, P.; WANG, G. K. – The relative toxicity of amitriptyline, bupivacaine and levobupivacaína administered as rapid infusions in rats, **Anesth Analg** 2003; 97: 91 – 95.

STRICHARTZ, G R, COVINO, B G – Anestésicos locais. In: Miller, R D – **Anest** 3º ed, São Paulo: Editora Artes Médicas, 1993: 437 – 469.

TANAKA, P P; SOUZA, R O; SALVAGGIO, M F O – Estudo Comparativo entre Bupivacaína a 0,5% e a Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75 – R25) a 0,5% em Anestesia Epidural em Pacientes Submetidos a Cirurgia Ortopédica em membro inferior – **Rev Bras Anesthesiol** 2003, 53:. 331 – 337.

TERZI, G. G. R. – Elementos da mecânica cardiocirculatória – In: TERZI, R G G; ARAÚJO, S - **Monitorização Hemodinâmica e Suporte Cardiocirculatório do Paciente Crítico** -São Paulo: Ed. Atheneu, 1995: 109 – 120.

TSANG, S.Y.; TSUSHIMA, R.G.; TOMASELLI, G.F.; LI, R.A.; BACKX, P.H. A Multifunctional Aromatic Residue in the External Pore Vestibule of Na Channels Contributes to the Local Anesthetic Receptor. **Mol Pharm** 2005, .67:.424–434.

TSUCHIYA, H.; MIZOGAMI, M.; TAKAKURA, K. Reversed-phase liquid chromatographic retention and membrane activity relationships of local anesthetics. **J Chromat A** 2005, 1073: 303-308.

UDELSMANN, A.; SILVA, W. A., MUNHOZ. D. C., MORAES, A. C. – Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína e mistura com excesso enantiomérico de 50%. Estudo experimental em cães, **Rev Bras Anesthesiol** 2006; 56: 391 – 401.

VALENZUELA C, SNYDERS DJ, BENNETT PB et al. – Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. **Circulation** 1995; 92: 3014-3024.

VIANNA, P T; MODOLO, N S – Anestésicos locais – in **Temas de Anestesiologia para o Curso de Graduação em Medicina** - BRAZ, J R; CASTIGLIA, Y M – 2º ed – São Paulo: editora UNESP – Artes Médicas, 2000: 129 – 144.

YAROV-YAROVY, V.; BROWN, J.; SHARP, E.M.; CLARE, J.J.; SCHEUER, T.; CATTERALL, W.A. Molecular Determinants of Voltage-dependent Gating and Binding of Pore-blocking Drugs in Transmembrane Segment III S6 of the Na<sup>+</sup> Channel  $\alpha$  Subunit. **J. Biol. Chem** 2001; 276:20-27.