

MARCOS DE SIMONE MELO

**ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS DO TRATAMENTO DA
INTOXICAÇÃO DA BUPIVACAÍNA COM LIPÍDEO. ESTUDO
EXPERIMENTAL EM SUÍNOS.**

CAMPINAS

2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

**ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS DO TRATAMENTO DA
INTOXICAÇÃO DA BUPIVACAÍNA COM LIPÍDEO. ESTUDO
EXPERIMENTAL EM SUÍNOS.**

MARCOS DE SIMONE MELO

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração Fisiopatologia Cirúrgica, sob orientação do Prof. Dr. Artur Udelsmann e co-orientação da Profa. Dra. Ilka de Fátima Ferreira Santana Boin.

CAMPINAS

UNICAMP

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M491a Melo, Marcos De Simone, 1966-
 Alterações hemodinâmicas do tratamento da
 intoxicação da bupivacaína com lipídeo. Estudo
 experimental em suínos. / Marcos De Simone Melo. --
 Campinas, SP : [s.n.], 2011.

 Orientador : Artur Udelsmann
 Coorientador : Ilka de Fátima Ferreira Santana Boin
 Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Anestesia Local. 2. Bupivacaína. 3. Toxicidade.
 4. Lipídios. 5. Hemodinâmica. I. Udelsmann, Artur. II.
 Boin, Ilka de Fátima Ferreira Santana. III. Universidade
 Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
 IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Hemodynamic changes in lipid emulsion therapy for bupivacaine toxicity. Experimental study in swines.

Palavras-chave em inglês:

Anesthesia, Local

Bupivacaine

Toxicity

Lipid

Hemodynamic

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Artur Udelsmann [Orientador]

Adilson Roberto Cardoso

Cristina Aparecida Arrivabene Caruy

Luis Vicente Garcia

Yara Marcondes Machado Castiglia

Data da defesa: 16-12-2011

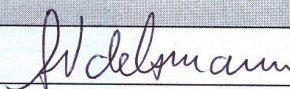
Programa de Pós-Graduação: Ciências

Banca Examinadora da Defesa de Doutorado
MARCOS DE SIMONE MELO

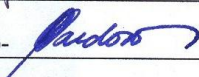
Orientador: Prof. Dr. Artur Udelsmann

Membros:

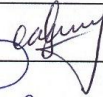
1. Prof. Dr. Artur Udelsmann -



2. Prof. Dr. Adilson Roberto Cardoso-



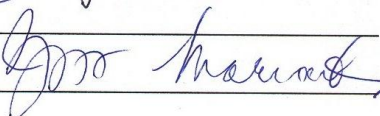
3. Profa. Dra. Cristina Aparecida Arrivabene Caruy-



4. Prof. Dr. Luis Vicente Garcia-



5. Profa.Dra. Yara Marcondes Machado Castiglia-



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

Data: 16/12/2011

Pegadas na areia

Uma noite eu tive um sonho...

Sonhei que estava andando na praia com o Senhor e através do céu, passavam cenas da minha vida.

Para cada cena que passava, percebi que eram deixados dois pares de pegadas na areia: um era do Senhor e o outro o meu.

Quando a última cena passou diante de nós, olhei para trás, para as pegadas na areia, e notei que muitas vezes, no caminho da minha vida, havia apenas um par de pegadas na areia.

Notei também que isso aconteceu nos momentos mais difíceis e angustiosos do meu viver. Isso me aborreceu deveras e perguntei então ao Senhor:

- Senhor, Tu me disseste que, uma vez que resolvi te seguir, Tu andarias sempre comigo, em todo o caminho. Contudo, notei que durante as maiores atribulações do meu viver, havia apenas um par de pegadas na areia. Não compreendo porque nas horas em que eu mais necessitava de Ti, Tu me deixaste sozinho.

O Senhor me respondeu:

- Meu querido filho. Jamais eu te deixaria nas horas de provas e de sofrimento. Quando viste, na areia, apenas um par de pegadas, eram as minhas. Foi exatamente aí que eu te carreguei nos braços.

DEDICATÓRIA

A Deus, que esteve sempre comigo.

A Giovanna, Thiago e Maria Rita, pois sem eles de nada teria valido tanto esforço.

Aos meus pais, pelos bons exemplos.

Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Artur Udelsmann que foi muito solícito e sempre disposto a ensinar.

Ao Willian, à Ana, ao Miguel e ao Benedito do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM-UNICAMP, pois sem eles este estudo não poderia ter sido realizado.

Ao Departamento de Anestesiologia e aos médicos do Serviço de Anestesia do HC – UNICAMP pelo incentivo.

RESUMO

Introdução: os anestésicos locais são drogas que bloqueiam de maneira reversível a condução de impulsos ao longo das fibras nervosas. São amplamente utilizados em anestésias locorregionais e no tratamento de dor, entretanto seu uso não é isento de riscos. A cardiotoxicidade é a mais preocupante das complicações nos casos de injeção intravascular acidental de grandes doses e até pouco tempo sem tratamento específico. Em 1998 Weinberg e cols. demonstraram que a emulsão lipídica era eficiente para combater a cardiotoxicidade dos anestésicos locais e desde então esses agentes vêm sendo utilizados com sucesso. **Objetivo:** comparar as alterações hemodinâmicas da terapia lipídica com SMOF após intoxicação com bupivacaína em suínos. **Método:** suínos da raça Large-White foram anestesiados com tiopental, realizada intubação traqueal e mantidos em ventilação mecânica sob isoflurano. As variáveis hemodinâmicas foram registradas através de pressão invasiva e cateterização da artéria pulmonar (cateter de Swan-Ganz). Após período de 30 minutos de repouso, 5 mg.kg^{-1} de bupivacaína foram injetados por via endovenosa e novas medidas hemodinâmicas foram realizadas decorrido 1 minuto; os animais foram então aleatoriamente distribuídos em dois grupos e receberam 4 ml.kg^{-1} de solução salina ou 4 ml.kg^{-1} da emulsão lipídica SMOF a 20%. As alterações hemodinâmicas foram reavaliadas aos 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. **Resultados:** a intoxicação pela bupivacaína causou queda da pressão arterial, do débito cardíaco e do trabalho sistólico dos ventrículos e principalmente importantes alterações das resistências

vasculares. A terapia com a emulsão lipídica tipo SMOF foi capaz de melhorar a pressão arterial através, principalmente, do aumento das resistências vasculares uma vez que o débito cardíaco não apresentou alteração expressiva em nosso estudo. Os resultados hemodinâmicos com o uso da emulsão lipídica na intoxicação pela bupivacaína foram melhores que no grupo controle. **Conclusão:** a emulsão lipídica tipo SMOF é uma opção interessante para reverter as alterações hemodinâmicas em caso de intoxicação pela bupivacaína.

ABSTRACT

Introduction: local anesthetics are drugs that reversibly block the conduction of impulses along the nerve fibers. They are widely used in loco-regional anesthesia and in pain treatment, however its uses is not without risks. Cardiotoxicity is the most worrisome complication in cases of inadvertent intravascular injection of large doses and until recently with no specific treatment. In 1998 Weinberg *et al.* demonstrated that the lipid emulsion (EL) was effective for the cardiotoxicity of local anesthetics and since then these agents have been used with success.

Purpose: to compare the hemodynamic changes following SMOF lipid emulsion therapy with after bupivacaine intoxication in swines. **Methods:** Large White pigs were anesthetized with thiopental, tracheal intubation was performed and mechanical ventilation was instituted. Hemodynamic variables were recorded with invasive pressure monitoring and pulmonary artery catheterization (Swan-Ganz catheter). After a 30-minute resting period, 5 mg.kg^{-1} of bupivacaine by intravenous injection was administered and new hemodynamic measures were performed 1 minute later; the animals were than randomly divided into two groups and received 4 ml.kg^{-1} of saline solution or 4 ml.kg^{-1} of SMOF lipid emulsion 20%. Hemodynamic changes were then re-evaluated at 5, 10, 15, 20 and 30 minutes. **Results:** bupivacaine intoxication caused fall in arterial blood pressure, cardiac output and ventricular function and mainly important changes in vascular resistances. SMOF lipid emulsion therapy was able to improve blood pressure mainly by increasing vascular resistance since the cardiac output had no significant improvement in our

study. The hemodynamic results with the use of lipid emulsion in bupivacaine intoxication were better than in the control group. **Conclusion:** The SMOF lipid emulsion is an interesting option to reverse the hemodynamic changes in case of bupivacaine intoxication.

LISTA DE FIGURAS

	página
1. <i>Erythroxylum coca</i>	24
2. Fórmula da cocaína	25
3. Sigmund Freud.....	26
4. Karl Köller.....	27
5. William Stewart Halsted.....	27
6. Fórmula da procaína.....	30
7. Fórmula da tetracaína.....	31
8. Fórmula da lidocaína.....	32
9. Fórmula da clorprocaína.....	33
10. Fórmula da mepivacaína.....	33
11. Fórmula da prilocaína.....	34
12. Fórmula da bupivacaína.....	35
13. Fórmula da etidocaína.....	36
14. Fórmula da ropivacaína.....	36
15. Fórmula da levobupivacaína.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP _c	adenosina monofosfato cíclico
AL	anestésico local
Cols.	colaboradores
CRLT	controle
DC	débito cardíaco
DP	desvio padrão
ECG	eletrocardiograma
EL	emulsão lipídica
ETCO ₂	concentração de gás carbônico expirado
FC	freqüência cardíaca
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
IC	índice cardíaco
IRVP	índice da resistência vascular pulmonar
IRVS	índice da resistência vascular sistêmica
IS	índice sistólico
ITSVD	índice do trabalho sistólico do ventrículo direito
ITSVE	índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo
Max	máxima
Min	mínima
O ₂	oxigênio

PABAácido para-aminobenzóico
PAmpressão arterial média
PAPmpressão arterial pulmonar média
PCPpressão capilar <i>pulmonar</i>
PVCpressão venosa central
RVSresistência vascular sistêmica
RVPresistência vascular pulmonar
SCsuperfície corpórea
SMOF S oybean oil + M edium-chain triglycerides + O live oil + F ish oil
Ttempo
TSVDtrabalho sistólico do ventrículo direito
TSVEtrabalho sistólico do ventrículo esquerdo
UNICAMPUniversidade Estadual de Campinas
VSvolume sistólico

LISTA DAS TABELAS

	página
1. Análise comparativa das variáveis numéricas entre os grupos	52
2. Resultado das medidas repetidas para comparação das variáveis.....	52
3. Estatística descritiva da PAm	57
4. Estatística descritiva da.FC	58
5. Estatística descritiva da PVC	59
6. Estatística descritiva da.PAPm	60
7. Estatística descritiva da.PCP	61
8. Estatística descritiva do DC	62
9. Estatística descritiva do IC	63
10.Estatística descritiva do VS	64
11.Estatística descritiva do IS	65
12.Estatística descritiva da RVS	66
13.Estatística descritiva do IRVS	67
14.Estatística descritiva da RVP	68
15.Estatística descritiva do IRVP	69
16.Estatística descritiva do TSVE	70
17.Estatística descritiva do ITSVE	71
18.Estatística descritiva do TSVD	72
19.Estatística descritiva do ITSVD	73

LISTA DE GRÁFICOS

	página
1. PAm	57
2. FC	58
3. PVC	59
4. PAPm	60
5. PCP	61
6. DC	62
7. IC	63
8. VS	64
9. IS	65
10.RVS	66
11.IRVS	67
12.RVP	68
13.IRVP	69
14.TSVE	70
15.ITSVE	71
16.TSVD	72
17.ITSVD	73

SUMARIO

	página
Resumo.....	8
<i>Abstract</i>	10
Lista de figuras	12
Lista de abreviaturas.....	13
Lista de tabelas	15
Lista de gráficos	16
I - Introdução.....	18
II - Da cocaína à levobupivacaína.....	22
III - História das emulsões lipídicas.....	38
IV - Objetivo.....	43
IV – Material e método.....	45
1. Procedimento.....	46
2. Estatística.....	49
VI- Resultados.....	51
VII- Discussão.....	74
VIII- Conclusão.....	79
IX- Referências bibliográficas.....	81

I- INTRODUÇÃO

I- INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais são drogas que bloqueiam temporariamente e de maneira reversível a geração e propagação de impulsos em tecidos eletricamente excitáveis¹. O seu uso na prática da anestesia é variado, podendo ser feito através de injeção direta em tecidos, aplicação tópica e administração intravenosa. Os anestésicos locais são amplamente usados para proporcionar anestesia e analgesia, na prevenção e tratamento da dor aguda e crônica, como antiarrítmicos, para diminuição da reatividade brônquica e efeitos neuroprotetores².

Em animais os anestésicos locais reduzem a isquemia em células corticais, no hipocampo e no tálamo depois da perfusão cerebral retrógrada e após parada hipotérmica circulatória proporcionaram uma melhor recuperação das funções neurológicas³. Os prováveis mecanismos neuroprotetores seriam diminuição da toxicidade do glutamato, redução da concentração do cálcio intracelular, redução do metabolismo celular e da pressão intracraniana e melhora do fluxo sanguíneo cerebral⁴. Entretanto estes benefícios dependem da concentração do anestésico local empregada e da gravidade da isquemia cerebral.

Vem se discutindo atualmente uma atividade antitumoral como na administração de procaína em ratos que aumentaria a eficácia terapêutica da cistoplatina⁵ (uma das drogas mais eficazes no tratamento de vários carcinomas).

Outros usos dos anestésicos locais seriam ainda como moduladores da resposta antiinflamatória e na prevenção da hipercoagulabilidade. Estudos demonstram que os anestésicos locais afetam toda a cascata antiinflamatória, incluindo a adesão celular ao endotélio, migração transendotelial, fagocitose e a liberação de mediadores inflamatórios como histamina e leucotrienos⁶. Eles não interferem no processo de ativação dos leucócitos polimorfonucleares humanos (hPMNs)⁷ mas inibiriam seletivamente sua *priming*. *Priming* refere-se ao processo onde a resposta dos hPMNs a um estímulo subsequente é potencializada⁸. Este processo é um componente importante na lesão tecidual tanto *in vivo* como *in vitro*⁸. Isto explicaria porque os anestésicos locais preveniriam uma resposta antiinflamatória exacerbada sem prejudicar as defesas do organismo nem suprimir a resposta normal. O sistema de coagulação e a resposta antiinflamatória estão interligados⁹. Hollmann e cols. demonstraram que a anestesia epidural diminuiria a hipercoagulabilidade em cirurgias ortopédicas¹⁰. Estes resultados sugerem que o mecanismo envolvido seja decorrente da ação dos anestésicos locais nos hPMNs.

Os anestésicos locais também foram usados em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. Em um estudo comparativo realizado em seis pacientes que receberam a medicação usual para o tratamento de glaucoma e cinco que receberam a mesma medicação mais lidocaína intravenosa na dose de 40 mg, foi demonstrado que estes últimos cinco pacientes tiveram mais significativa diminuição da pressão intraocular, alívio da dor ocular e cefaléia, assim como melhora dos vômitos e náuseas¹¹. Harvey e cols. demonstraram em

um estudo que a injeção de lidocaína na dose de 1mg/min por 24 horas reduziria o tempo e a incidência de íleo paralítico, problema comum em cirurgias abdominais abrindo uma nova possibilidade de uso dos anestésicos locais¹².

O uso dos anestésicos locais não é isento de riscos. Entre suas principais complicações temos a toxicidade no sistema nervoso central, no aparelho cardiovascular, neurotoxicidade e miotoxicidade¹³. A toxicidade do sistema nervoso precede a cardíaca e os seus sinais e sintomas incluem zumbido, gosto metálico, distúrbios visuais, amortecimento perioral, perda de consciência, convulsões e coma¹⁴. A cardiotoxicidade é caracterizada por diminuição da contratilidade ventricular, perda do tônus vasomotor, colapso cardiovascular, disritmia e assistolia¹⁵. Em levantamento realizado na França com 158.083 anestésias locorregionais de todos os tipos realizadas, verificou-se 56 complicações diretamente relacionadas com a anestesia, sendo 11 paradas cardíacas, sete insuficiências respiratórias, oito convulsões, 26 pacientes desenvolveram algum tipo de neuropatia, três tiveram síndrome da cauda eqüina, um teve meningite e desse total quatro foram a óbito¹⁶. Em um estudo realizado por Albright¹⁷ em 1979, este observou graves efeitos cardiovasculares decorrentes da intoxicação com uso de dois anestésicos locais, a bupivacaína e a etidocaína. Diante dessa morbimortalidade, esforços foram empreendidos para encontrar agentes mais seguros. Neste sentido merecem destaque especial a levobupivacaína e a ropivacaína que são novos agentes disponibilizados no mercado e parecem ser mais seguros que a bupivacaína¹⁸.

II- DA COCAÍNA À LEVOBUPIVACAÍNA

II- DA COCAÍNA À LEVOBUPIVACAÍNA

O desenvolvimento da anestesia passa por quebras de paradigmas culturais, entre eles o conceito de dor ligado ao pecado original (dor relacionada ao parto) e a habilidade de suportar dor, que era vista como um sinal de virilidade¹⁹. Estas mudanças iniciaram-se entre 1750 e 1850 na Europa com início da industrialização, humanização e democratização da sociedade, criando condições favoráveis para a descoberta dos anestésicos.

O uso da cocaína remonta a passado longínquo. As grandes civilizações pré-colombianas já conheciam e utilizavam há mais de 4500 anos a folha da *Erythroxylum coca*. A planta de onde se retira a cocaína cresce na forma de arbusto ao leste dos Andes, acima da bacia amazônica e continua sendo mascada até hoje pelos nativos destas regiões. Numerosas lendas se referem a ela em associação aos mistérios sagrados da fertilidade, da sobrevivência e da morte, assim como as práticas curativas. O nome coca deriva da palavra aimará, *khoka*, cujo significado seria “arvoré”²⁰. Para os incas a planta era sagrada, um presente do deus Sol (*inti*), relacionada à lenda que Manco Capac, filho do deus Sol que desceu do lago Titicaca para ensinar as artes e presentear os homens com a coca. A coca pertence à família *Erythroxylaceae*, assim denominada por Patricio Browne por apresentar uma cor avermelhada de madeira. O gênero *Erythroxylum coca* contém a maior concentração do alcalóide conhecido como cocaína em suas folhas²¹.

Os primeiros relatos sobre esta planta pertencem a Américo Vespúcio, foram publicados em 1507 e nestes ele descreveu a folha de coca sendo mastigadas com cinzas. O primeiro relato significativo sobre o consumo da folha de coca foi o manuscrito do bispo de Cuzco, Frei Vicente Valverde, para o imperador Charles V em 1539, informando sobre o hábito indígena de mascar a folha de coca²².



Figura 1: Erythroxylum coca

O princípio ativo da folha da coca foi obtido quando o naturalista austríaco Karl von Scherzer (1821-1903) enviou amostras da mesma para químico alemão Albert Niemann (1834-1861) e este em 1860 conseguiu isolar os principais alcalóides presentes na folha²³. Infelizmente Niemann faleceu no ano seguinte, cabendo ao seu discípulo Wilhelm Lossen determinar a fórmula molecular correta da cocaína: $C_{17}H_{21}NO_4$.

Após a descoberta de sua fórmula estrutural em 1898, o químico Richard Willstätter e seus colegas²⁴ conseguiram sintetizar a primeira cocaína artificial em 1923.

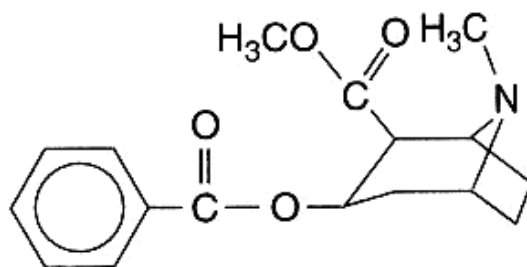


Figura 2: Fórmula da cocaína

Deve-se a primeira referência dos efeitos anestésicos da coca ao jesuíta espanhol Bernabé Cobo (1582-1657), em seu manuscrito de 1653 ele mencionou que as dores de dente podiam ser aliviadas ao mascar as folhas de coca. O primeiro estudo experimental a respeito das propriedades anestésicas da coca foi conduzido pelo médico peruano Thomas Moréno y Maiz que publicou, como parte de sua tese de doutorado na França em 1868, que a cocaína causava insensibilidade em ratos, porcos e sapos, inclusive fazendo menção aos seus efeitos como anestésico local, embora não mencionando a possibilidade de sua utilização em anestesia cirúrgica²⁵!

Em 1880 o aristocrata e médico russo Basil von Anrep publicou um estudo interessante com animais (ratos, cães, coelhos e pombos) e com ele mesmo! Anrep injetou uma pequena quantidade de cocaína em seu próprio braço, tornando-o insensível. Em suas conclusões, recomendou a utilização da cocaína como anestésico²⁶. O passo final para o seu uso clínico foi a apresentação de três artigos por Sigmund Freud.

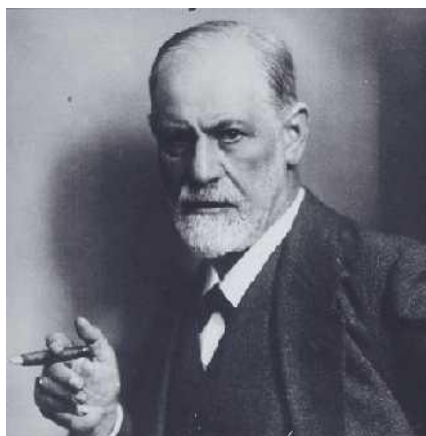


Figura 3: Sigmund Freud

Em um de seus artigos sobre a coca publicado em 1884, Freud fez uma longa exposição sobre a planta, sua história, sua migração para a Europa, seus efeitos em animais, no corpo humano e, finalmente, os seus usos terapêuticos²⁷. Foi Freud quem sugeriu ao seu amigo oftalmologista Karl Köller o uso da cocaína como anestésico local.

Karl Köller realizou então experimentos com córneas de porcos, em si mesmo também e em pacientes. Em setembro de 1884 realizou, enfim, a primeira cirurgia de glaucoma utilizando a cocaína como anestésico local²⁸ e abriu o mundo para a anestesia locorregional! A descoberta de Köller logo se espalhou e entre 1884 a 1885 foram publicados 60 artigos, nos Estados Unidos e Canadá, propondo o uso da cocaína como anestésico local.



Figura 4: Karl Köller

Após os experimentos de Köller, o famoso cirurgião de Baltimore e um dos fundadores do hospital John Hopkins, William Stewart Halsted (1852-1922) realizou um bloqueio do nervo dental inferior em um estudante com uma solução de 4% de hidroclorato de cocaína²⁹.



Figura 5: William Stewart Halsted

O progresso da anestesia local deveu-se também, logicamente, ao desenvolvimento das seringas. Estas permitiram a administração de líquidos e soluções próximos aos tecidos nervosos. Em 1827 von Neuner apresentou uma

seringa primitiva para administrar fluidos em animais. Em 1845, um cirurgião irlandês chamado Francis Ryand, descreveu dois casos de injeção de acetato de morfina no nervo supraorbitário para tratamento de nevralgia com um novo desenho de seringa, entretanto, ele somente publicou o desenho de seu artefato em 1861³⁰. O médico escocês Alexander Woods (1817-1844) publicou sua experiência na utilização da seringa em nove casos de injeção de morfina nos locais onde acreditava ser a localização dos nervos³⁰. Após estes eventos, a seringa tornou-se finalmente disponível para uso médico.

Com a difusão da cocaína como anestésico local, logo começaram a aparecer relatos dos seus efeitos colaterais. Em 1880 Anrep estudou os efeitos da cocaína sobre a respiração. Neste estudo, demonstrou os efeitos depressivos da droga tanto no sistema respiratório como no circulatório³¹. Entre 1884 e 1891, duzentos casos de intoxicação sistêmica e treze mortes foram relatados e atribuídos à sua utilização. Nesta mesma época, sinais de dependência e drogadição foram percebidos; entre os médicos usuários de cocaína estavam Freud, Halsted e Köller!

Além de ter sido o primeiro anestésico local, a cocaína também teve importância na cultura ocidental no século passado deixando marcas na literatura, moda e arte. Arthur Conan Doyle, autor do personagem Sherlock Holmes, era notório consumidor da droga. Em um dos episódios de ficção, trata de um encontro do famoso detetive com Freud para tratar de sua dependência²²! Os

dois protagonistas do romance *Dr. Jekyll and Mr. Hyde* mostram com exatidão o fenômeno de dissociação de personalidade em dependentes da droga.

Em 1886, John Styth Pemberton criou uma bebida não alcoólica utilizando extrato de noz de cola e cocaína, que era usada como tônico para cérebro e nervos. Surgiu assim a famosa *Coca-Cola*[®]! Mais tarde a cocaína acabaria nessa bebida sendo substituída pela cafeína felizmente³²!

Com o aparecimento dos efeitos colaterais da cocaína iniciou-se a procura por agentes menos tóxicos. Em 1898, Eihorn produziu o primeiro anestésico local amino-amida, denominado nirvacaína. Como esta produzia muita irritação no local da sua aplicação, logo caiu em desuso. O mesmo Eihorn, em 1905, produziu a procaína um amino-éster anestésico local. Este poderia ser usado tanto para infiltração local, anestesia espinhal, como para anestesia regional intravenosa³⁰. Coube a Karl August Bier, professor de cirurgia de Berlim, descrever em agosto de 1908 um novo método de produzir analgesia em membros utilizando a procaína como anestésico, o qual ele chamou de “anestesia venosa”³³. Muito dos detalhes descritos por Bier permanecem relevantes até hoje, como por exemplo a exsanguinação antes da aplicação do garrote e a potencial toxicidade sistêmica por ocasião da retirada do garrote³³. Bier também foi o primeiro a sugerir um mecanismo de ação para este tipo de anestesia. Em seu artigo relatou: “utilizei uma nova via, o sangue venoso, que leva o anestésico até os nervos periféricos assim como aos troncos nervosos”³⁴. Esta explicação continua sendo aceita até hoje. A popularização da anestesia regional intravenosa

aconteceu em 1963, quando C. Holmes de Oxford descreveu uma série de casos no jornal *Lancet*, usando a lidocaína em vez da procaína como anestésico e utilizando um segundo garrote para garantir uma maior segurança desta técnica³⁵. August Bier também é considerado o pai da anestesia espinhal, por ter sido quem desenvolveu esta técnica em 1898³³. A inspiração para o surgimento desta técnica anestésica partiu da sua proximidade com Heinrich Quincke que vinha trabalhando com fluidos espinhais desde 1891 e com o tratamento da hidrocefalia com punções espinhais³⁶. Outras contribuições de Bier foram a sutura circular do intestino³⁷, que se opunha a técnica vigente na época, e a idéia do desenvolvimento de capacetes de aço para os soldados alemães da primeira guerra mundial ao perceber que os capacetes de couro usados pelos mesmos não lhes proporcionavam a devida proteção³⁸. Até a primeira metade do século XX a procaína foi o agente anestésico local mais utilizado, sendo inclusive administrada até por via endovenosa na realização de anestesia geral³⁹; atualmente ela é raramente utilizada. Os motivos seriam sua baixa potência, latência longa e curta duração, sua limitação em penetrar nos tecidos e seu potencial alergênico devido ao seu metabólito, o ácido para-aminobenzoico⁴⁰.

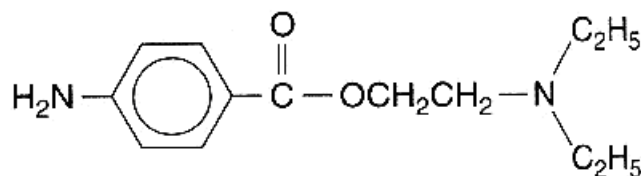


Figura 6: Fórmula da procaína

Em 1930 surgiu a tetracaína, um anestésico local do tipo éster mais potente que a procaína, podendo ser usado nas formas isobárica, hipobárica ou hiperbárica para anestesia espinhal. Atualmente ainda se usa a tetracaína topicamente na anestesia das vias aéreas, dos olhos e para veno-punção^{41,42}. A tetracaína tem potencial alérgico semelhante ao da procaína e seu metabolismo lento é responsável por sua alta toxicidade, o que impede seu uso em grandes doses⁴³.

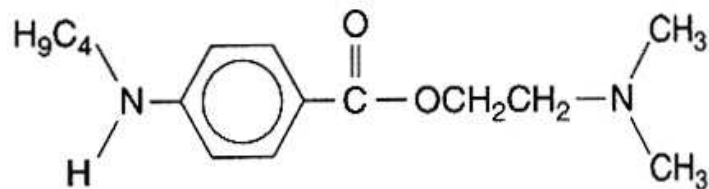


Figura 7: Fórmula da tetracaína

Em 1944, Nils Löfgren e Bengt Lundquist desenvolveram na Suécia a lidocaína, o primeiro anestésico local do tipo amida⁴⁴. Este acontecimento foi um marco no desenvolvimento dos anestésicos locais, pois até então todos os agentes eram derivados do PABA. Seu uso logo se espalhou por causa do seu rápido início de ação, sua potência e sua eficiência em infiltrações. Até hoje continua sendo muito usada na anestesia locorregional, na tentativa de diminuir os efeitos cardiovasculares decorrentes da intubação orotraqueal⁴⁵, como antiarrítmico⁴⁶ e no tratamento da dor crônica⁴⁷. A descoberta da lidocaína permitiu que outros anestésicos locais do tipo amida fossem sintetizados através de modificações moleculares, na tentativa de melhorar suas características como

potência e duração do bloqueio. Recentemente foram descritos casos de neurotoxicidade com a lidocaína quando utilizada em anestesia espinal⁴⁸.

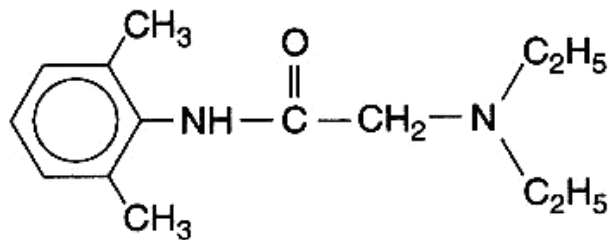


Figura 8: Fórmula da lidocaína

Em 1955, a introdução de um íon cloreto no anel aromático da procaína fez surgir a clorprocaína. Esta apresenta início de ação mais rápido que a procaína⁴⁹, tem curta duração de ação e baixa toxicidade pelo fato de a sua meia vida plasmática ser de apenas de 20 a 25 segundos⁵⁰. Sua principal indicação era em anestésias peridurais para procedimentos curtos. A partir dos anos 80 descobriu-se que a injeção intratecal poderia causar déficits neurológicos permanentes. Estes déficits foram relacionados com sua solução de preservação, o metabissulfato de sódio⁵¹ e este foi substituído pelo ácido tetraacético etilenediamina de cálcio. Esta nova solução de preservação estaria associada com o desenvolvimento de lombalgias⁵² e por esse motivo a clorprocaína teve seu uso consideravelmente reduzido.

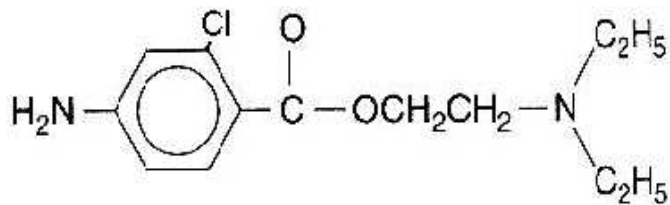


Figura 9: Fórmula clorprocaína

A mepivacaína, uma variante estrutural da lidocaína, foi introduzida na prática clínica em 1957 e apresenta propriedades semelhantes às da lidocaína, embora tenha ação um pouco mais prolongada⁵³. No nosso meio está disponível somente para procedimentos odontológicos.

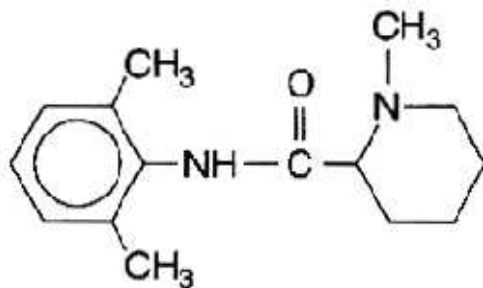


Figura 10: Fórmula da mepivacaína

Em 1960 foi sintetizada a prilocaína, agente semelhante à lidocaína, porém com menor toxicidade devido à sua rápida hidrólise e menor vasodilatação¹³; entretanto, em pacientes suscetíveis, ela pode causar metahemoglobinemia se usada em altas doses⁵⁴. A metahemoglobinemia é decorrente do seu metabólito, a *o*-toluidina que pode oxidar a hemoglobina para metahemoglobina⁵⁵.

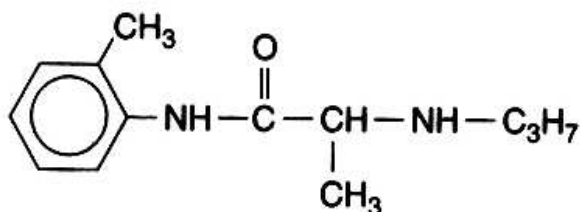


Figura 11: Fórmula da prilocaína

Com desenvolvimento das técnicas cirúrgicas, o aumento da complexidade, duração das cirurgias e também a preocupação com a analgesia pós-operatória, tornaram-se necessários anestésicos locais de longa duração de ação. Em 1963 foi sintetizada a bupivacaína, o primeiro anestésico local tipo amida de longa duração de ação. Seu uso logo se espalhou devido a algumas de suas características como aceitável tempo de latência, longa duração de ação e bom bloqueio motor e sensorial⁵⁶. Este agente pode ser usado para infiltração local, bloqueios de nervos periféricos, anestesia espinal e peridural. A bupivacaína é derivada da N-alkil pipercoloxilidina e todos os seus derivados têm um carbono assimétrico que lhes confere a propriedade de quiralidade. Sendo uma mistura racêmica, este anestésico contém 50% dos isômeros na forma dextrógira e 50% na forma levógira. Estes isômeros possuem diferentes atividades biológicas e a forma levógira apresentaria menor toxicidade quando comparada à dextrógira ou com a mistura racêmica⁵⁷. Com a popularização do seu uso, logo começaram a surgir relatos de convulsões e paradas cardíacas com prolongada ressuscitação e um número alto de óbitos após a injeção intravenosa inadvertida desta droga⁵⁸; merece destaque o editorial de alerta de Albright¹⁷ na revista

Anesthesiology em 1979. Por esta razão tem se buscado novos agentes com características semelhantes, mas com maior margem de segurança.

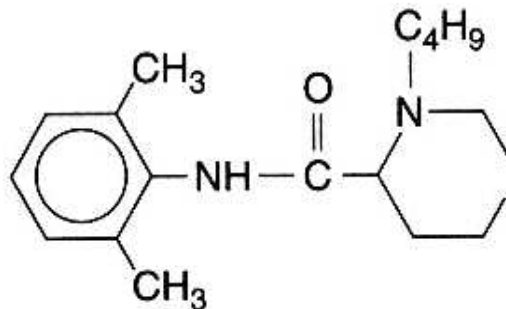


Figura 12: Fórmula da bupivacaína

Em 1971 surgiu a etidocaína, um anestésico local do tipo amida com rápido início de ação e também de longa duração. Assim como a bupivacaína, a etidocaína tem um alto grau de solubilidade lipídica, tendo por este motivo, potencial toxicidade para os sistemas nervoso central e cardiovascular. Embora os relatos de sua cardiotoxicidade, quando comparados com os da bupivacaína, sejam menores, os sintomas são bastante semelhantes (taquicardia ventricular e fibrilação) e também necessitam de reanimação prolongada¹³. Como principal particularidade, a etidocaína apresenta, na concentração necessária para produzir adequada anestesia sensorial, um profundo bloqueio motor⁵⁹.

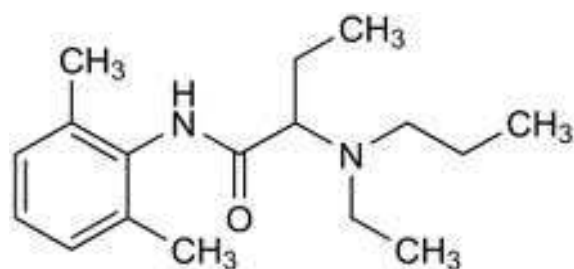


Figura 13: Fórmula da etidocaína

Em 1996 surgiu a ropivacaína, um anestésico local de longa duração e, assim como a bupivacaína, também pertencente ao grupo da pipercoloxilidina. Como diferença, a ropivacaína tem um grupo propil na porção amina da pipercoloxilidina, enquanto a bupivacaína possui um grupo butil⁶⁰. Além disso, ela é comercializada somente com seu isômero levógiro e possui menor solubilidade lipídica, características estas que lhe conferem maior segurança quando da sua utilização⁶¹. Alguns estudos, em animais^{62,63} e seres humanos⁶⁴, sugerem que a ropivacaína seria menos cardiotoxica e neurotóxica quando comparada à bupivacaína. A ropivacaína tem início de ação e duração semelhantes aos da bupivacaína, mas com menor bloqueio motor⁶⁵, tem ainda a particularidade de produzir vasoconstrição quando administrada por via epidural⁶⁶.

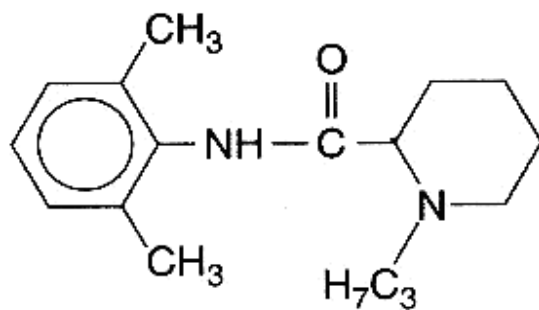


Figura 14: Fórmula da ropivacaína

Em 1999 surgiu a levobupivacaína, um anestésico do tipo amida e de longa duração. A levobupivacaína é o isômero levógiro puro da bupivacaína, com características físico-químicas semelhantes às da mistura racêmica⁶⁷. Assim como a ropivacaína, a levobupivacaína apresentaria menor toxicidade do que a bupivacaína⁶⁸. Estudos em voluntários demonstraram que, quando administrada por via intravenosa, produz menos efeitos cardiovasculares que a bupivacaína⁶⁹. Em animais a dose letal de levobupivacaína seria significativamente maior que a da bupivacaína, sendo então, no que tange aos riscos por injeção venosa inadvertida, mais segura⁶⁸. A levobupivacaína também apresentou menores efeitos depressores no eletroencefalograma do que a bupivacaína quando administrada em voluntários⁷⁰.

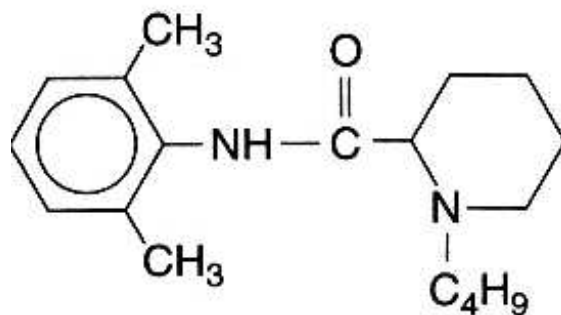


Figura 15: Fórmula da levobupivacaína

III- HISTÓRIA DAS EMULSÕES LIPÍDICAS

III- HISTÓRIA DAS EMULSÕES LIPÍDICAS

O uso clínico das emulsões lipídicas em nutrição parenteral começou nos anos 60, mas o passo inicial remonta à descoberta em 1628 da circulação sanguínea por William Harvey, como base para o uso endovenoso de injeções e infusões⁷¹. Algumas décadas depois, Sir Christopher Wren publicou estudos em que utilizava vinho, cerveja e opiáceos por via endovenosa em cães, notando os mesmos efeitos inebriantes destas substâncias quando as mesmas eram dadas oralmente em seres humanos⁷². Outra contribuição importante para o desenvolvimento das infusões endovenosas ocorreu durante uma epidemia de cólera, entre 1831 e 1832, quando o médico escocês Latta foi o primeiro a infundir água e sais em um paciente que, rapidamente, recuperou-se e sobreviveu⁷³. Edward Hodder, em 1873, tratou três pacientes com cólera com infusão de gordura na forma de leite. Dois pacientes recuperaram-se totalmente, o terceiro foi a óbito e, segundo o autor, tal fato deveu-se a insuficiente infusão de leite⁷⁴! Ele foi extremamente criticado por outros autores que observaram muitos efeitos colaterais com a infusão de leite em pacientes. Esta terapêutica acabou sendo abandonada e chegou-se a conclusão que a gordura não modificada não poderia ser administrada por via endovenosa⁷⁵. Outra contribuição para o desenvolvimento da nutrição parenteral foi a descoberta por Claude Bernard da importância da glicose para o metabolismo em 1859⁷⁶. Em 1896, Artur Beidl e Rudely Krauts fizeram a primeira infusão de glicose em humanos⁷⁷. Mattas em 1924 fez a primeira infusão contínua de glicose⁷⁸ e alguns anos depois Zimmerman⁷⁹. Em 1968, Dudrick e colaboradores, baseados no modelo de Zimmerman,

demonstraram que um cateter inserido na veia cava superior poderia ser utilizado por um longo período para administração de soluções contendo glicose e outros nutrientes essenciais⁸⁰. Este modelo permitiu suporte nutricional para que crianças desnutridas ganhassem peso, crescessem e pacientes com fístulas se recuperassem.

Entre os anos de 1920 e 1960, cientistas japoneses e americanos desenvolveram e testaram centenas de emulsões lipídicas na tentativa de obter uma emulsão segura. Entretanto, devido aos sérios efeitos colaterais apresentados como febre, calafrios, vômitos, náuseas e, algumas vezes, hipotensão e hipóxia, estas emulsões foram abandonadas⁷¹, deixando apenas a infusão de glicose como fonte de energia. Coube a Arvid Wrentlind em 1961, desenvolver a primeira emulsão lipídica não tóxica; denominada *Intralipid*, ela continha na sua formulação óleo de soja e gema de ovo⁸¹. Pelo desenvolvimento desta emulsão Arvid Wrentlind é considerado hoje o “pai da nutrição parenteral”.

Nestes últimos 30 anos as emulsões lipídicas para nutrição parenteral têm sido baseadas em óleo de soja (triglicéres de cadeia longa). No entanto, esta composição tem sido alvo de preocupações⁸², pois o óleo de soja contém elevada percentagem de $\omega 6$, ácidos graxos poliinsaturados, principalmente o ácido linoléico, e baixa quantidade de antioxidantes⁸³. O ácido linoléico é essencial na dieta, mas o seu consumo excessivo está associado a indesejáveis efeitos imunológicos e antiinflamatórios. Portanto, a substituição de

uma parte do óleo de soja por outros lipídeos de cadeia média, óleo de oliva ou de peixe, isoladamente ou em combinação, seria recomendável⁸⁴.

Criou-se então o SMOF, cuja sigla quer dizer **Soybean oil + Medium-chain triglycerides + Olive oil + Fish oil**, lipídeo desenvolvido para tentar resolver os problemas acima e que contém 6% de óleo de soja com triglicerídeos de cadeia longa, 6% de óleo de coco com triglicerídeos de cadeia média, 5% de óleo de oliva rico em ω 9, 3% de óleo de peixe rico em ω 3, 0,02% de tocoferóis, 1,2% de fosfolipídeos de ovo, 2,5% de glicerina e água para injeção⁸⁵.

Vale também ressaltar o estudo realizado por Studley que contribuiu e demonstrou a importância do desenvolvimento da nutrição parenteral; neste o autor relatou que pacientes com perda acima de 20% do peso corporal antes de cirurgia de úlcera péptica crônica apresentavam 33% de mortalidade no pós-operatório⁸⁶. Atualmente, considera-se indicação para suporte nutricional os pacientes que tenham perda corporal acima de 10%.

Mas foram Weinberg e cols.⁸⁷ em 1998, que demonstraram o interesse da emulsão lipídica para combater a cardiotoxicidade dos anestésicos locais, pois ela aumentava em 50% a dose média letal (LD₅₀) da bupivacaína. Interessante lembrar, no entanto, que o uso dessas soluções para nutrição parenteral já era conhecido e empregado desde 1961! Rosenblatt e cols.⁸⁸ e posteriormente Litz e cols.⁸⁹ foram os primeiros a publicar o uso bem sucedido de EL no tratamento de parada cardíaca por anestésico local, quando a reanimação convencional havia falhado. Desde então, vêm sendo relatados casos bem

sucedidos do uso da emulsão lipídica para tratamento de intoxicações por anestésicos locais^{90,91}. Mas é interessante também lembrar que o uso de emulsões lipídicas tem também outras aplicações em Anestesiologia, o hipnótico *propofol* por exemplo, utilizado já há mais de 25 anos na prática clínica, tem como veículo um agente lipídico⁹².

IV- OBJETIVO

IV- OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi simular em suínos uma intoxicação pela injeção endovenosa de bupivacaína, verificar as alterações hemodinâmicas ocasionadas e comparar os resultados do tratamento com o uso da emulsão lipídica SMOF e um agente neutro, a solução fisiológica 0,9%.

V- MATERIAL E MÉTODO

V- MATERIAL E MÉTODO

1. Procedimento

O estudo foi realizado no Laboratório de Anestesia Experimental do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. O protocolo foi aprovado sob o nº 2157-1 pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas em 21/06/2010

Foram utilizados 20 suínos da linhagem Large-White com idade entre 2 e 4 meses, pesando entre 19,5 e 23,5 kg, em bom estado de saúde. Os animais foram submetidos ao seguinte protocolo:

1. Jejum de véspera com livre acesso a água.
2. Na manhã do protocolo os animais foram pesados e após acesso venoso numa das orelhas, a anestesia foi induzida com tiopental sódico 2,5% na dose de 25 mg/kg⁹³.
3. Calculou-se a superfície corpórea do animal (SC) em metros quadrados através de fórmula clássica⁹⁴ da literatura: $SC = (9 \cdot \text{peso em gramas}^{2/3}) \times 10^{-4}$, introduzindo-a nos parâmetros do monitor multiparamétrico Engstrom AS/3[®].
4. Em seguida o animal foi intubado, conectado a um respirador pneumático através de um sistema com reinalação parcial e absorvedor de CO₂

com volume corrente de 15 ml.kg^{-1} , mantendo-se uma frequência respiratória adequada para obter ETCO_2 entre 32 – 34 mmHg auferida pela capnometria. Ao sistema acrescentou-se fluxo adicional de 1 litro de O_2 e mediu-se a saturação da hemoglobina através de sensor colocado na língua do animal com o objetivo de mantê-la sempre superior a 97%. Instalou-se também monitorização ECG em derivação similar a D_{II} .

5. Para a manutenção da anestesia foi usado o isofluorano na concentração de 1% na fração expirada.

6. Em seguida foi feita anestesia local na face interna de um dos membros inferiores do animal com 5 ml de lidocaína 1% sem vasoconstritor para incisão e cateterização da artéria femoral para medida da pressão arterial contínua. Posteriormente, e pela mesma incisão, foi dissecada a veia femoral e nela introduzido cateter de Swan-Ganz 7F duplo lúmen até um ramo de uma das artérias pulmonares, confirmado pelo aspecto morfológico da curva de pressão obtida. Assim foi possível medir através do monitor Engstrom AS/3[®] o débito cardíaco por termo-diluição, a frequência cardíaca e as pressões arteriais sistêmicas, as pressões arteriais pulmonares, a pressão venosa central e a pressão capilar pulmonar. Através de fórmulas clássicas⁹⁵ a seguir, o monitor realizou também os cálculos dos demais parâmetros hemodinâmicos que foram: índice cardíaco, volume sistólico e seu índice, 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.

$$IC = \frac{DC}{SC} \text{ litros/min/m}^2$$

$$VS = \frac{DC}{FC} \text{ 1000 ml/batimento}$$

$$IS = \frac{VS}{SC} \text{ ml/batimento/m}^2$$

$$RVS = \frac{PAm - PVC}{DC} \times 80 \text{ dinas.seg/cm}^5$$

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

$$RVP = \frac{PAPm - PCP}{DC} \text{ 80 dinas.seg/cm}^5$$

$$IRVP = \frac{PAPm - PCP}{IC} \text{ 80 dinas.seg.m}^2/\text{cm}^5$$

$$TSVE = \frac{1,36 \times (PAm - PCP) \times VS}{100} \text{ g.min}$$

$$ITSVE = \frac{1,36 \times (PAm - PCP) \times IS}{100} \text{ g.min/m}^2$$

$$TSVD = \frac{1,36 \times (PAPm - PVC) \times VS}{100} \text{ g.min}$$

$$ITSVD = \frac{1,36 \times (PAPm - PVC) \times IS}{100} \text{ g.min/m}^2$$

7. Após período de cerca de 30 minutos de estabilização foi realizada a primeira série de medidas hemodinâmicas, estas foram consideradas o padrão de repouso (T_0). Após estas, foi injetado por via endovenosa 5 mg/kg de bupivacaína e um minuto depois novas medidas foram realizadas (T_1).

8. Em seguida os animais foram aleatoriamente divididos em dois grupos: grupo controle (CTRL), grupo lipídeo (SMOF). Imediatamente após T_1 , no grupo CTRL foram injetados 4 ml/kg de solução salina e no grupo SMOF 4 ml/kg da emulsão lipídica.

9. Novas medidas hemodinâmicas foram realizadas aos 5, 10, 15, 20 e 30 minutos após a intoxicação (T_5 a T_{30} respectivamente).

10. Ao término o animal foi sacrificado, ainda sob o efeito da anestesia, com injeção endovenosa de 10 ml de cloreto de potássio a 19,1%.

2. Estatística

A análise estatística dos resultados foi realizada pelo Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. As variáveis numéricas medidas em um único momento foram comparadas através do teste *t de Student*.

Para estudo das variáveis numéricas medidas nos vários momentos foi utilizada a Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA), seguida do teste de comparação múltipla de Tukey para comparar os grupos em

cada momento, e o teste de perfil por contrastes para analisar a evolução entre as avaliações, em cada grupo. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

VI- RESULTADOS

VI- RESULTADOS

Análise Comparativa entre grupos CTRL e SMOF

A Tabela I a seguir apresenta as comparações das variáveis basais entre os dois grupos.

Tabela 1 - Análise comparativa das variáveis numéricas entre os dois grupos.

VARIÁVEL	CTRL					VARIÁVEL	SMOF					p*
	MÉDIA	DP	MÍN	MEDIANA	MÁX		MÉDIA	DP	MÍN	MEDIANA	MÁX	
peso	21,15	1,29	19,50	21,25	23,50	Peso	22,20	0,67	21,00	22,00	23,00	0,051
SC	0,64	0,03	0,60	0,65	0,69	SC	0,66	0,01	0,64	0,66	0,68	0,052
DC	2,90	0,53	2,20	2,85	3,80	DC	2,99	0,57	2,20	3,00	3,70	0,732
PAm	76,80	12,73	59,00	79,50	93,00	PAm	75,10	11,14	62,00	72,50	100,00	0,820
PVC	7,00	1,15	6,00	7,00	10,00	PVC	7,70	0,67	7,00	8,00	9,00	0,022
PAPm	14,60	2,46	12,00	14,00	21,00	PAPm	15,30	2,71	12,00	15,00	21,00	0,487
PCP	7,00	1,25	5,00	7,00	9,00	PCP	8,20	1,32	7,00	8,00	11,00	0,068
FC	113,10	7,42	100,00	114,00	122,00	FC	112,20	17,61	88,00	112,00	152,00	0,520
IC	4,49	0,68	3,50	4,35	5,80	IC	4,51	0,84	3,30	4,60	5,60	0,999
VS	25,20	4,13	20,00	25,00	31,00	VS	26,20	3,46	22,00	25,00	31,00	0,594
RVS	1980,70	486,20	1234,00	041,00	2752,00	RVS	1835,6	352,74	1311,00	914,00	2533,00	0,450
RVP	216,50	89,57	126,00	183,50	413,00	RVP	187,90	58,25	137,00	156,50	302,00	0,705
TSVE	23,62	5,31	16,30	23,85	31,40	TSVE	23,71	4,42	18,00	23,25	30,40	0,999
TSVD	2,57	1,06	1,50	2,15	4,90	TSVD	2,72	1,16	1,30	2,25	4,60	0,879
IS	39,20	4,83	32,00	39,00	47,00	IS	40,00	5,29	34,00	38,00	49,00	0,880
IRVS	1261,90	270,77	851,00	1318,00	1651,00	IRVS	1216,00	228,23	852,00	282,00	672,00	0,650
IRVP	137,50	54,52	82,00	117,00	264,00	IRVP	124,20	38,13	91,00	106,00	199,00	0,650
ITSVE	37,28	8,49	26,10	36,25	51,80	ITSVE	36,21	6,63	26,70	36,05	45,50	0,762
ITSVD	4,05	1,65	2,30	3,50	7,80	ITSVD	4,18	1,80	2,00	3,55	7,30	0,970

A Tabela II a seguir apresenta as análises comparativas das variáveis entre os dois grupos nos tempos de coleta (0, 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos).

Tabela 2 - Resultados das medidas repetidas para comparação das variáveis.

Variáveis	Comparação entre grupos	Comparação entre tempos	Interação grupos X tempos
DC	p=0,529	p<0,001 ^a	p=0,003 ^a
PAm	p<0,001 ^b	p<0,001 ^b	p<0,001 ^b
PVC	p<0,001 ^c	p<0,001 ^c	p<0,001 ^c
PAPm	p<0,001 ^d	p<0,001 ^d	p<0,001 ^d

PCP	p=0,002 ^e	p<0,001 ^e	p=0,138
FC	p=0,266	p=0,001 ^f	p=0,006 ^f
IC	p=0,841	p<0,001 ^g	p=0,004 ^g
VS	p=0,865	p<0,001 ^h	p=0,225
RVS	p=0,004 ⁱ	p<0,001 ⁱ	p<0,001 ⁱ
RVP	p<0,001 ^j	p<0,001 ^j	p<0,001 ^j
TSVE	p=0,072	p<0,001 ^k	p=0,049 ^k
TSVD	p<0,001 ^l	p<0,001 ^l	p<0,001 ^l
IS	p=0,588	p<0,001 ^m	p=0,236
IRVS	p<0,001 ⁿ	p<0,001 ⁿ	p<0,001 ⁿ
IRVP	p<0,001 ^o	p<0,001 ^o	p<0,001 ^o
ITSVE	p=0,066	p<0,001 ^p	p=0,049 ^p
ITSVD	p<0,001 ^q	p<0,001 ^q	p<0,001 ^q

(a) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 1. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 \neq (1, 5, 10, 15, 20), 10 \neq 15); SMOF (0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30), 20 \neq 30).

(b) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10, 15, 20 e 30. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 \neq (1, 5, 10), 1 \neq 5, 5 \neq 10, 10 \neq 15); SMOF (0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1 \neq 5, 5 \neq 10, 10 \neq 15).

(c) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 1, 5, 10, 15 e 20. Diferenças

significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$); SMOF ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$, $1 \neq 5$, $5 \neq 10$, $10 \neq 15$, $15 \neq 20$, $20 \neq 30$).

(d) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 1, 5, 10, 15, 20 e 30. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (nenhuma diferença significativa); SMOF ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$, $1 \neq 5$, $20 \neq 30$).

(e) Diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 1, 5, 10 e 15. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$); SMOF ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$, $1 \neq 5$, $10 \neq 15$).

(f) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 1 e 5. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$, $1 \neq 5$, $5 \neq 10$); SMOF (nenhuma diferença significativa).

(g) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 1. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20)$, $10 \neq 15$); SMOF ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$, $20 \neq 30$).

(h) Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20)$, $10 \neq 15$, $20 \neq 30$); SMOF ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$, $15 \neq 20$, $20 \neq 30$).

(i) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10, 15, 20 e 30. Diferenças

significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (15, 20, 30), 1 \neq 5$); SMOF ($0 \neq (5, 10, 15, 20, 30), 1 \neq 5, 5 \neq 10, 20 \neq 30$).

(j) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10, 15, 20 e 30. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (nenhuma diferença significativa); SMOF ($0 \neq (5, 10, 15, 20, 30), 1 \neq 5, 15 \neq 20, 20 \neq 30$).

(k) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10, 15 e 20. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20), 10 \neq 15, 20 \neq 30$); SMOF ($0 \neq (1, 5), 1 \neq 5, 5 \neq 10, 15 \neq 20$).

(l) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10, 15, 20 e 30. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10)$); SMOF ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1 \neq 5$).

(m) Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20), 10 \neq 15, 20 \neq 30$); SMOF ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30), 15 \neq 20, 20 \neq 30$).

(n) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10, 15, 20 e 30. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (10, 15, 20, 30), 1 \neq 5$); SMOF ($0 \neq (5, 10, 15, 20, 30), 1 \neq 5, 5 \neq 10, 20 \neq 30$).

(o) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10, 15, 20 e 30. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (nenhuma diferença significativa); SMOF ($0 \neq (5, 10, 15, 20, 30)$, $1 \neq 5$, $20 \neq 30$).

(p) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10 e 15. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20)$, $10 \neq 15$, $20 \neq 30$); SMOF ($0 \neq (1, 5)$, $1 \neq 5$, $5 \neq 10$, $15 \neq 20$).

(q) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo, diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL \neq SMOF em 5, 10, 15, 20 e 30. Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL ($0 \neq (1, 5, 10)$); SMOF ($0 \neq (1, 5, 10, 15, 20, 30)$, $1 \neq 5$).

Tabela 3 - Estatística descritiva da pressão arterial média (mmHg)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
PAm ₀	76,80 ± 12,73	PAm ₀	75,1 ± 11,14
PAm ₁	47,10 ± 16,99	PAm ₁	60,4 ± 11,74
PAm ₅	56,2 ± 17,86	PAm ₅	88,5 ± 13,75
PAm ₁₀	63,4 ± 18,18	PAm ₁₀	103,4 ± 11,09
PAm ₁₅	73,9 ± 12,53	PAm ₁₅	107,7 ± 10,50
PAm ₂₀	78,9 ± 11,32	PAm ₂₀	106,1 ± 11,96
PAm ₃₀	82,9 ± 10,30	PAm ₃₀	101,2 ± 14,32

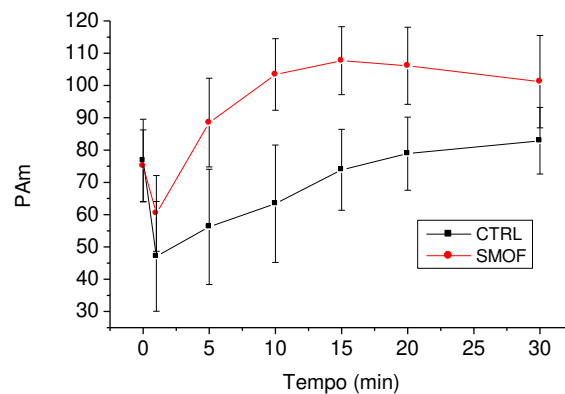


Gráfico 1 - Pressão arterial média (média ± DP mmHg)

Conforme se verifica no Gráfico 1 e na Tabela III, após a intoxicação houve queda significativa e semelhante da PAm nos dois grupos. Imediatamente após a injeção do lipídeo a pressão em SMOF aumentou e manteve valores superiores aos de CTRL até o fim do experimento ($p < 0,001$) além dos valores de T₅, T₁₀ e T₁₅ terem sido maiores que os precedentes. Em CTRL a pressão aumentou progressivamente até T₁₀, as medidas até T₁₅ foram sempre superiores às anteriores ($p < 0,001$) e a partir daí, e até o fim do experimento, os valores retornaram a semelhantes ao padrão.

Tabela 4 - Estatística descritiva da frequência cardíaca (bpm)

CTRL		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
FC ₀	113,1 ± 7,42	FC ₀	112,2 ± 17,61
FC ₁	91,50 ± 6,90	FC ₁	106,3 ± 14,99
FC ₅	98,60 ± 12,01	FC ₅	117,2 ± 22,60
FC ₁₀	104,5 ± 17,03	FC ₁₀	121,4 ± 30,74
FC ₁₅	105,9 ± 17,06	FC ₁₅	112,9 ± 19,97
FC ₂₀	104,9 ± 12,91	FC ₂₀	110,4 ± 21,39
FC ₃₀	105,2 ± 12,93	FC ₃₀	106,3 ± 22,35

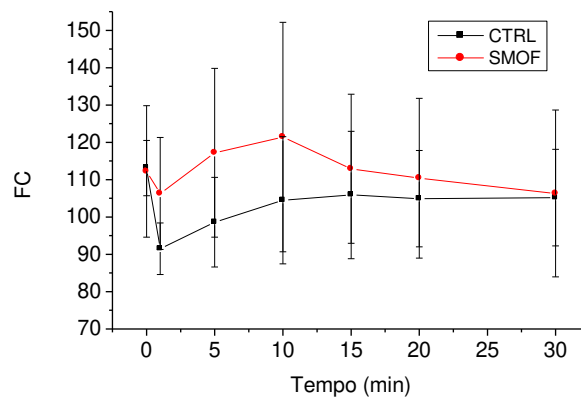


Gráfico 2 - Frequência cardíaca (média ± DP bpm)

Conforme se verifica no Gráfico 2 e na Tabela IV após a intoxicação os valores da FC em SMOF foram superiores aos de CTRL até T₅ (p=0,006). Não houve alteração da frequência cardíaca em SMOF. Em CTRL os valores mantiveram-se inferiores aos de repouso até o fim do experimento embora tenham aumentado em T₅ e T₁₀ (p=0,001).

Tabela 5 - Estatística descritiva da pressão venosa central (mmHg)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
PVC ₀	7,0 ± 1,15	PVC ₀	7,70 ± 0,67
PVC ₁	9,4 ± 0,97	PVC ₁	10,70 ± 1,42
PVC ₅	9,5 ± 1,18	PVC ₅	12,90 ± 1,29
PVC ₁₀	9,5 ± 1,58	PVC ₁₀	11,90 ± 0,74
PVC ₁₅	9,1 ± 0,88	PVC ₁₅	11,10 ± 0,88
PVC ₂₀	9,0 ± 1,33	PVC ₂₀	10,50 ± 1,18
PVC ₃₀	8,9 ± 1,73	PVC ₃₀	9,90 ± 0,88

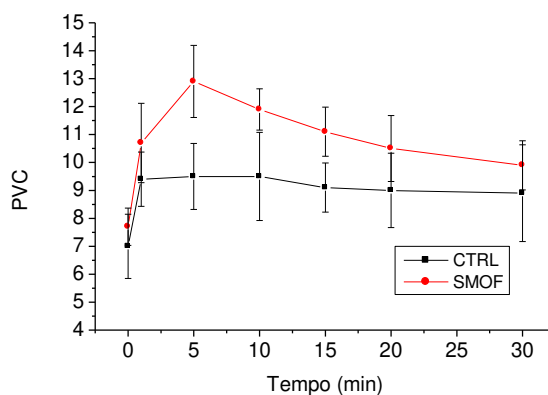


Gráfico 3 - Pressão venosa central (média ± DP mmHg)

Conforme se verifica no Gráfico 3 e na Tabela V, após a intoxicação houve aumento dos valores da PVC nos dois grupos, mas os de SMOF mantiveram-se superiores aos de CTRL até T₂₀ (p<0,001). Tanto em CTRL como em SMOF, até o fim do experimento, os resultados não retornaram a semelhantes aos de repouso, mas os de SMOF foram sucessivamente diferentes dos anteriores (p<0,001).

Tabela 6 - Estatística descritiva da pressão arterial pulmonar média (mmHg)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
PAPm ₀	14,60 ± 2,46	PAPm ₀	15,30 ± 2,71
PAPm ₁	15,30 ± 2,50	PAPm ₁	17,30 ± 2,11
PAPm ₅	15,20 ± 1,62	PAPm ₅	35,50 ± 7,60
PAPm ₁₀	15,80 ± 1,99	PAPm ₁₀	36,40 ± 6,08
PAPm ₁₅	16,00 ± 2,67	PAPm ₁₅	36,20 ± 5,79
PAPm ₂₀	15,90 ± 2,73	PAPm ₂₀	35,10 ± 6,19
PAPm ₃₀	15,20 ± 1,87	PAPm ₃₀	31,70 ± 6,68

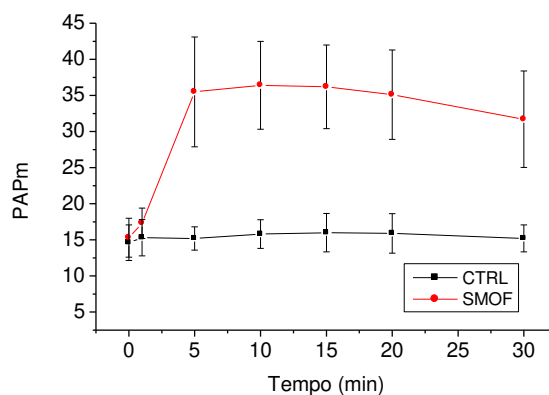


Gráfico 4 - Pressão arterial pulmonar média (média ± DP mmHg)

Conforme se verifica no Gráfico 4 e na Tabela VI a PAPm em SMOF foi superior à de CTRL após a intoxicação e até o fim do experimento ($p < 0,001$). Em SMOF ela aumentou significativamente e os valores permaneceram superiores aos de repouso até T₃₀ com diferenças entre T₁ e T₅ além de T₂₀ e T₃₀; em CTRL não houve diferenças relativamente a T₀ ($p < 0,001$).

Tabela 7 - Estatística descritiva da pressão capilar pulmonar (mmHg)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
PCP ₀	7,00 ± 1,25	PCP ₀	8,20 ± 1,32
PCP ₁	9,80 ± 1,40	PCP ₁	11,90 ± 2,33
PCP ₅	10,40 ± 1,78	PCP ₅	13,80 ± 2,49
PCP ₁₀	10,40 ± 1,35	PCP ₁₀	12,40 ± 1,17
PCP ₁₅	9,90 ± 1,29	PCP ₁₅	11,50 ± 1,35
PCP ₂₀	9,70 ± 1,77	PCP ₂₀	10,80 ± 1,23
PCP ₃₀	9,00 ± 1,83	PCP ₃₀	10,00 ± 1,05

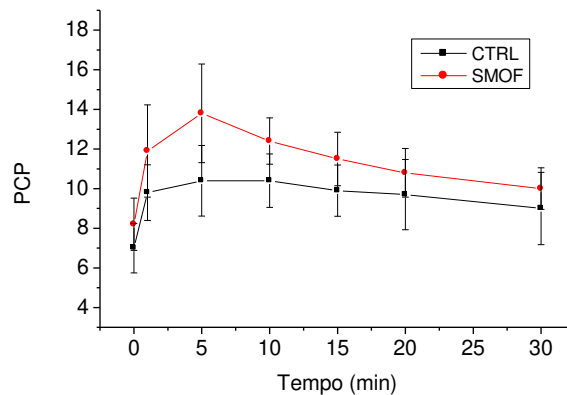


Gráfico 5 - Pressão capilar pulmonar (média ± DP mmHg)

Conforme se verifica no Gráfico 5 e na Tabela VII, após a intoxicação os valores da PCP em SMOF foram superiores aos de CTRL até T₁₅ (p=0,002). Em CTRL, assim como em SMOF, todos os tempos tiveram pressões superiores a T₀, mas além disso em SMOF T₅ foi superior ao valor precedente e T₁₀ em relação à medida posterior (p<0,001).

Tabela 8 - Estatística descritiva do débito cardíaco (l/min)

CTRL		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
DC ₀	2,90 ± 0,53	DC ₀	2,99 ± 0,57
DC ₁	1,58 ± 0,47	DC ₁	2,04 ± 0,30
DC ₅	1,66 ± 0,37	DC ₅	1,97 ± 0,41
DC ₁₀	1,78 ± 0,51	DC ₁₀	1,90 ± 0,27
DC ₁₅	2,11 ± 0,53	DC ₁₅	2,00 ± 0,44
DC ₂₀	2,15 ± 0,56	DC ₂₀	2,05 ± 0,39
DC ₃₀	2,52 ± 0,65	DC ₃₀	2,20 ± 0,38

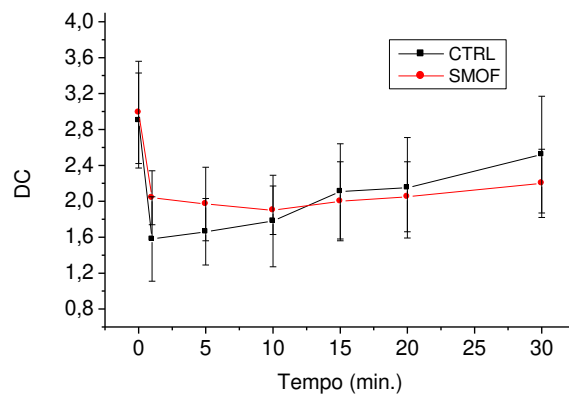


Gráfico 6 – Débito cardíaco (média ± DP l/min)

Conforme se verifica no Gráfico 6 e na Tabela VIII após a intoxicação observou-se queda do DC nos dois grupos, esta porém em T₁ foi mais importante em CTRL ($p=0,003$). Em CTRL os valores só retornaram a semelhantes a T₀ em T₃₀, embora tenham aumentado de T₁₀ a T₁₅. Em SMOF eles não retornaram a valores semelhantes a T₀ embora tenham aumentado de T₂₀ a T₃₀ ($p<0,001$).

Tabela 9 - Estatística descritiva do índice cardíaco (l/min/m²)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
IC ₀	4,49 ± 0,68	IC ₀	4,51 ± 0,84
IC ₁	2,46 ± 0,67	IC ₁	3,06 ± 0,47
IC ₅	2,57 ± 0,53	IC ₅	2,96 ± 0,67
IC ₁₀	2,77 ± 0,71	IC ₁₀	2,86 ± 0,43
IC ₁₅	3,28 ± 0,74	IC ₁₅	3,02 ± 0,65
IC ₂₀	3,34 ± 0,79	IC ₂₀	3,09 ± 0,58
IC ₃₀	3,91 ± 0,97	IC ₃₀	3,31 ± 0,57

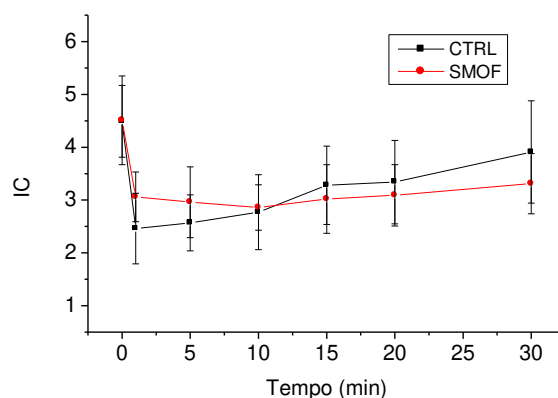


Gráfico 7 - Índice cardíaco (média ± DP l/min/m²)

Conforme se verifica no Gráfico 7 e na Tabela IX após a intoxicação observou-se queda do IC nos dois grupos, esta porém em T₁ foi mais importante no grupo CTRL (p=0,004). Em CTRL os valores só retornaram a semelhantes a T₀ em T₃₀, embora tenham aumentado de T₁₀ a T₁₅. Em SMOF eles não retornaram a valores semelhantes a T₀ embora tenham aumentado de T₂₀ a T₃₀ (p<0,001).

Tabela 10 - Estatística descritiva do volume sistólico (ml/bat)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
VS ₀	25,20 ± 4,13	VS ₀	26,20 ± 3,46
VS ₁	16,70 ± 4,50	VS ₁	18,80 ± 1,99
VS ₅	16,20 ± 2,53	VS ₅	16,80 ± 4,89
VS ₁₀	16,90 ± 5,32	VS ₁₀	15,90 ± 3,81
VS ₁₅	19,80 ± 5,12	VS ₁₅	17,40 ± 4,09
VS ₂₀	20,30 ± 5,79	VS ₂₀	18,80 ± 4,18
VS ₃₀	23,90 ± 6,72	VS ₃₀	20,70 ± 3,92

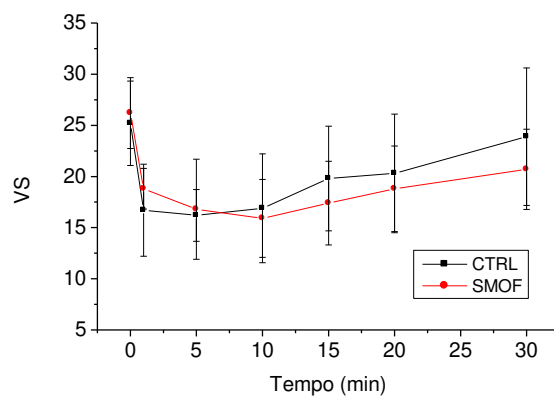


Gráfico 8 - Volume sistólico (média ± DP ml/bat)

Conforme se verifica no Gráfico 8 e na Tabela X, não houve diferenças significativas entre os grupos ($p=0,865$). Após a intoxicação CRLT apresentou queda do VS até T₂₀ e em SMOF esta queda perdurou até o fim do experimento ($p<0,001$).

Tabela 11 - Estatística descritiva do índice sistólico (ml/bat/m²)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
IS ₀	39,20 ± 4,83	IS ₀	40,00 ± 5,29
IS ₁	26,10 ± 6,23	IS ₁	28,50 ± 3,63
IS ₅	25,50 ± 3,44	IS ₅	25,70 ± 7,76
IS ₁₀	26,40 ± 7,35	IS ₁₀	24,40 ± 6,04
IS ₁₅	30,70 ± 6,96	IS ₁₅	26,80 ± 6,20
IS ₂₀	31,60 ± 8,13	IS ₂₀	28,20 ± 6,30
IS ₃₀	37,30 ± 10,33	IS ₃₀	31,40 ± 5,99

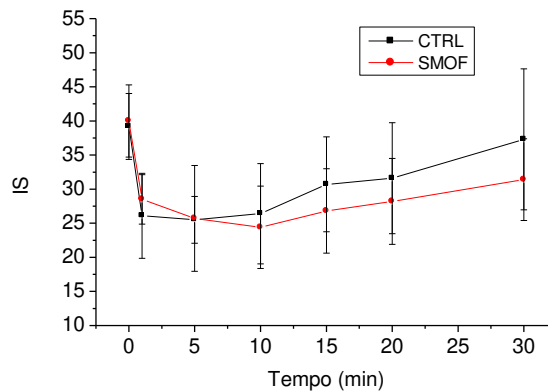


Gráfico 9 - Índice sistólico (média ± DP ml/bat/m²)

Conforme se verifica no Gráfico 9 e na Tabela XI após a intoxicação não se observou diferenças significativas entre os grupos ($p=0,588$). Em CRLT houve queda do IS de T₁ a T₂₀ e em SMOF todos os valores foram inferiores aos do repouso ($p<0,001$).

Tabela 12 - Estatística descritiva da resistência vascular sistêmica (dinas.seg/cm⁵)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
RVS ₀	1980,7 ± 486,20	RVS ₀	1835,6 ± 352,74
RVS ₁	1915,9 ± 811,76	RVS ₁	1965,5 ± 431,04
RVS ₅	2206,3 ± 592,38	RVS ₅	3160,8 ± 705,95
RVS ₁₀	2457,2 ± 753,73	RVS ₁₀	3909,6 ± 628,48
RVS ₁₅	2556,2 ± 656,54	RVS ₁₅	4010,8 ± 852,61
RVS ₂₀	2705,6 ± 607,51	RVS ₂₀	3827,3 ± 713,53
RVS ₃₀	2444,2 ± 495,68	RVS ₃₀	3355,5 ± 508,41

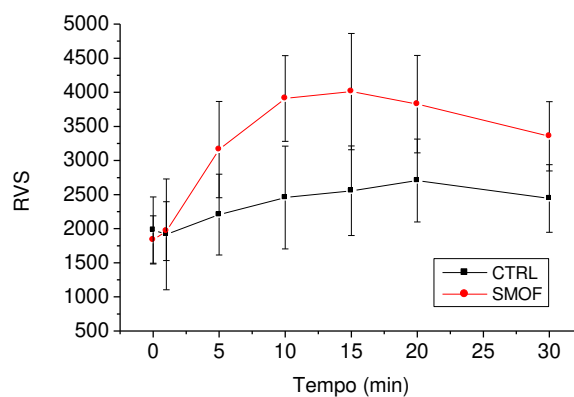


Gráfico 10 - Resistência vascular sistêmica (média ± DP dinas.seg/cm⁵)

Conforme o Gráfico 10 e a Tabela XII a RVS em SMOF teve valores superiores aos de CTRL desde T₅ (p=0,004). Em CTRL de T₁₀ a T₃₀ observou-se aumento resistência vascular sistêmica em relação a T₀, sendo ainda T₁ inferior a T₅; em SMOF os resultados mantiveram-se superiores aos de repouso até o fim do experimento, eles ainda aumentaram em T₅ e T₁₀ comparativamente aos valores precedentes e em T₃₀ diminuiu comparativamente a T₂₀ (p<0,001).

Tabela 13 - Estatística descritiva do índice de resistência vascular sistêmica (dinas.seg.m²/cm⁵)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
IRVS ₀	1261,9 ± 270,77	IRVS ₀	1216,0 ± 228,23
IRVS ₁	1210,9 ± 474,08	IRVS ₁	1302,1 ± 282,34
IRVS ₅	1412,5 ± 357,10	IRVS ₅	2097,5 ± 475,81
IRVS ₁₀	1572,0 ± 458,81	IRVS ₁₀	2593,1 ± 423,19
IRVS ₁₅	1632,2 ± 377,85	IRVS ₁₅	2660,4 ± 573,27
IRVS ₂₀	1728,1 ± 349,60	IRVS ₂₀	2537,9 ± 478,71
IRVS ₃₀	1565,4 ± 301,68	IRVS ₃₀	2224,6 ± 341,01

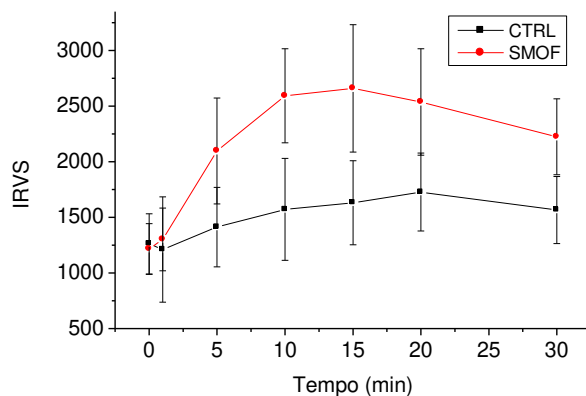


Gráfico 11 - Índice da resistência vascular sistêmica (média ± DP dinas.seg.m²/cm⁵)

Conforme se verifica no Gráfico 11 e na Tabela XIII o IRVS em SMOF foi superior a CTRL desde T₅ (p<0,001). Em CTRL T₁ foi inferior a T₅ mas observou-se um aumento de T₁₀ a T₃₀; em SMOF os resultados mantiveram-se superiores ao de repouso até o fim do experimento a partir de T₅ e apresentaram aumentos significativos em T₅, T₁₀ e uma queda em T₃₀ relativamente ao tempo imediatamente anterior (p<0,001).

Tabela 14 - Estatística descritiva da resistência vascular pulmonar (dinas.seg/cm⁵)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
RVP ₀	216,50 ± 89,57	RVP ₀	187,90 ± 58,25
RVP ₁	278,60 ± 134,74	RVP ₁	218,30 ± 59,79
RVP ₅	226,40 ± 97,76	RVP ₅	933,00 ± 384,78
RVP ₁₀	245,70 ± 126,58	RVP ₁₀	1029,3 ± 340,27
RVP ₁₅	236,50 ± 68,21	RVP ₁₅	1055,7 ± 403,54
RVP ₂₀	234,50 ± 78,60	RVP ₂₀	1001,9 ± 377,36
RVP ₃₀	205,20 ± 67,64	RVP ₃₀	830,50 ± 342,94

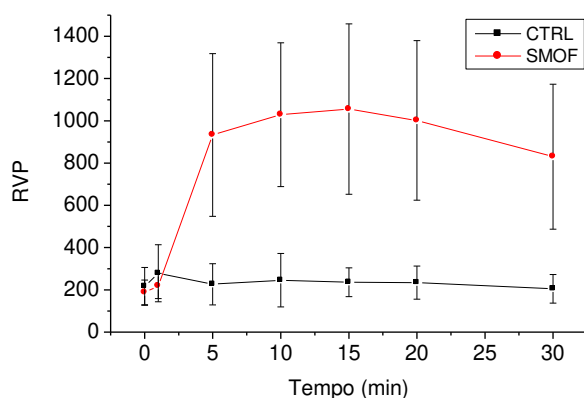


Gráfico 12 - Resistência vascular pulmonar (média ± DP dinas.seg/cm⁵)

Conforme se verifica no Gráfico 12 e na Tabela XIV, os valores da RVP em SMOF foram superiores aos de CTRL de T₅ até T₃₀ (p<0,001). Em CTRL não houve diferenças entre os tempos; em SMOF os valores de T₅ a T₃₀ foram superiores a T₀, T₁ foi inferior a T₅, T₁₅ superior a T₂₀ e este maior que T₃₀ (p<0,001).

Tabela 15 - Estatística descritiva do índice de resistência vascular pulmonar (dinas/seg/cm⁵/m²)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
IRVP ₀	137,50 ± 54,52	IRVP ₀	124,20 ± 38,13
IRVP ₁	178,10 ± 83,71	IRVP ₁	144,70 ± 40,05
IRVP ₅	145,40 ± 62,51	IRVP ₅	621,20 ± 261,69
IRVP ₁₀	156,10 ± 81,84	IRVP ₁₀	684,10 ± 231,13
IRVP ₁₅	151,00 ± 40,86	IRVP ₁₅	701,30 ± 274,87
IRVP ₂₀	150,10 ± 49,15	IRVP ₂₀	665,60 ± 257,11
IRVP ₃₀	131,20 ± 42,81	IRVP ₃₀	551,70 ± 232,33

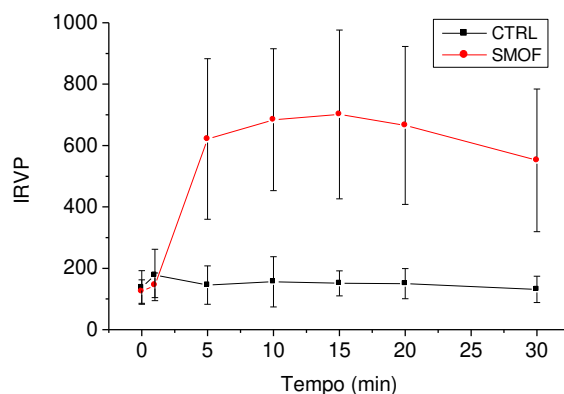


Gráfico 13 - Índice da resistência vascular pulmonar (média ± DP dinas.seg.m²/cm⁵)

Conforme se verifica no Gráfico 13 e na Tabela XV, após a intoxicação houve um aumento significativo do IRVP em SMOF que permaneceu superior a CTRL de T₅ até T₃₀ (p<0,001). Em CTRL não houve diferenças entre os tempos; em SMOF todos os valores a partir de T₅ foram superiores a T₀ e ainda T₁ foi menor que T₅ e T₂₀ maior que T₃₀ (p<0,001).

Tabela 16 - Estatística descritiva do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.min)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
TSVE ₀	23,62 ± 5,31	TSVE ₀	23,71 ± 4,42
TSVE ₁	10,76 ± 9,78	TSVE ₁	12,38 ± 3,14
TSVE ₅	10,57 ± 5,50	TSVE ₅	17,10 ± 5,89
TSVE ₁₀	12,76 ± 7,69	TSVE ₁₀	19,46 ± 4,46
TSVE ₁₅	17,48 ± 6,72	TSVE ₁₅	22,54 ± 4,57
TSVE ₂₀	19,40 ± 7,97	TSVE ₂₀	24,22 ± 5,12
TSVE ₃₀	24,44 ± 9,06	TSVE ₃₀	25,75 ± 5,83

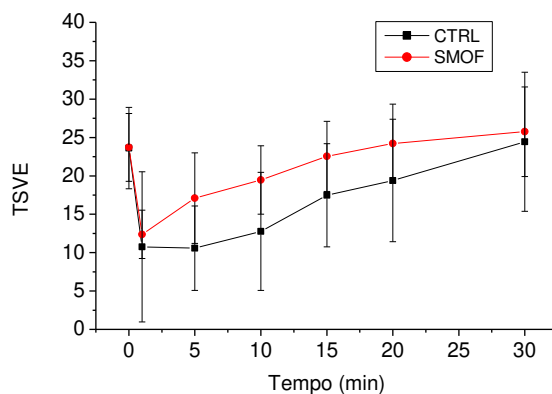


Gráfico 14 - Trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (média ± DP g.min)

Conforme se verifica no Gráfico 14 e na Tabela XVI o TSVE apresentou queda significativa após a intoxicação nos dois grupos, sendo mais acentuada em CTRL até T₂₀ (p=0,049). Em CTRL os valores mantiveram-se inferiores ao padrão até T₂₀ e T₁₅ e T₃₀ foram superiores aos valores precedentes; em SMOF os valores de T₁ e T₅ foram inferiores aos de repouso sendo ainda T₁, T₅ e T₁₅ também inferiores à medidas subsequentes (p=0,049).

Tabela 17 - Estatística descritiva do índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (g.min/m²)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
ITSVE ₀	37.28 ± 8.49	ITSVE ₀	36,21 ± 6,63
ITSVE ₁	14,03 ± 8,04	ITSVE ₁	18,78 ± 4,99
ITSVE ₅	16,57 ± 8,31	ITSVE ₅	26,12 ± 9,16
ITSVE ₁₀	19,88 ± 11,34	ITSVE ₁₀	29,84 ± 6,94
ITSVE ₁₅	27,10 ± 9,74	ITSVE ₁₅	34,74 ± 6,89
ITSVE ₂₀	30,10 ± 11,55	ITSVE ₂₀	36,33 ± 7,68
ITSVE ₃₀	38,14 ± 13,80	ITSVE ₃₀	39,08 ± 9,09

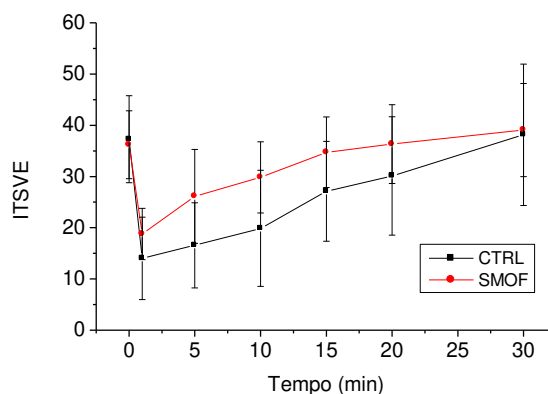


Gráfico 15 - Índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (média ± DP g.min/m²)

O ITSVE apresentou queda significativa em T₁ nos dois grupos, SMOF foi superior a CTRL de T₅ a T₁₅ (p=0,049). Em CTRL os valores mantiveram-se inferiores T₀ até T₂₀ e T₁₅ e T₃₀ foram superiores aos valores precedentes; em SMOF o valor de T₅ foi maior que T₁ e ambos foram inferiores a T₀, a partir daí eles retornaram a semelhantes ao repouso embora tenha havido um aumento em T₁₀ e T₂₀ relativamente aos valores anteriores (p<0,001).

Tabela 18 - Estatística descritiva do trabalho sistólico do ventrículo direito (g.min)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
TSVD ₀	2,57 ± 1,06	TSVD ₀	2,72 ± 1,16
TSVD ₁	1,35 ± 0,56	TSVD ₁	1,69 ± 0,45
TSVD ₅	1,25 ± 0,33	TSVD ₅	4,86 ± 1,28
TSVD ₁₀	1,50 ± 0,68	TSVD ₁₀	5,22 ± 1,58
TSVD ₁₅	1,84 ± 0,66	TSVD ₁₅	5,87 ± 1,61
TSVD ₂₀	1,89 ± 0,67	TSVD ₂₀	6,10 ± 1,80
TSVD ₃₀	2,07 ± 0,80	TSVD ₃₀	6,02 ± 1,68

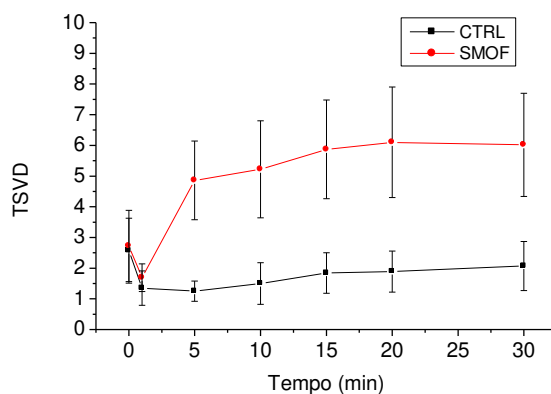


Gráfico 16 - Trabalho sistólico do ventrículo direito (média ± DP g.min)

Segundo o Gráfico 16 e a Tabela XVIII o TSVD apresentou uma queda significativa após a intoxicação nos dois grupos, mas os valores de SMOF foram superiores aos de CTRL a partir de T₅ (p<0,001). Em CTRL de T₁ a T₁₀ os resultados foram inferiores ao de repouso, já em SMOF T₁ foi inferior e os todos os demais superiores a T₀ (p<0,001).

Tabela 19 - Estatística descritiva do índice do trabalho sistólico do ventrículo direito (g.min/m²)

CRLT		SMOF	
variável	média ± DP	variável	média ± DP
ITSVD ₀	4,05 ± 1,65	ITSVD ₀	4,18 ± 1,80
ITSVD ₁	2,10 ± 0,86	ITSVD ₁	2,57 ± 0,72
ITSVD ₅	1,98 ± 0,58	ITSVD ₅	7,42 ± 2,00
ITSVD ₁₀	2,32 ± 0,98	ITSVD ₁₀	7,99 ± 2,42
ITSVD ₁₅	2,85 ± 0,96	ITSVD ₁₅	9,00 ± 2,34
ITSVD ₂₀	2,94 ± 0,99	ITSVD ₂₀	9,32 ± 2,69
ITSVD ₃₀	3,24 ± 1,23	ITSVD ₃₀	9,08 ± 2,53

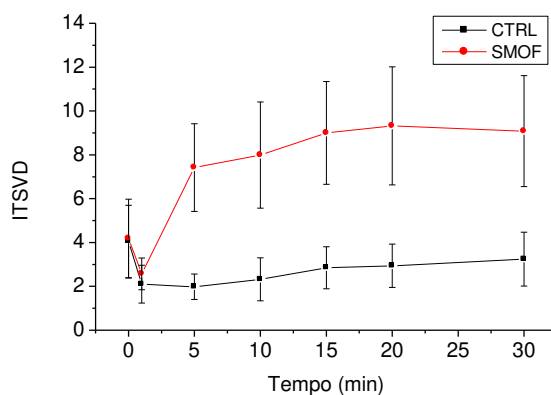


Gráfico 17 - Índice do trabalho sistólico do ventrículo direito (média ± DP g.min/m²)

Segundo o Gráfico 17 e a Tabela XIX o ITSVD apresentou uma queda significativa após a intoxicação nos dois grupos, os valores de SMOF no entanto se recuperaram, mantiveram-se superiores aos de repouso e aos de CTRL até o fim do experimento ($p < 0,001$). Em CTRL os valores retornaram a semelhantes aos de repouso em T₁₅ assim permanecendo até o fim ($p < 0,001$).

VII- DISCUSSÃO

VII- DISCUSSÃO

A cardiotoxicidade dos anestésicos locais ainda hoje é motivo de preocupação entre os anesthesiologistas, até recentemente era uma complicação devastadora sem tratamento específico.

A partir de 2006, com publicação do uso bem sucedido da emulsão lipídica^{96,97} para tratamento da cardiotoxicidade decorrente da injeção intravascular acidental de anestésicos locais, as emulsões vêm se tornando uma ferramenta para o tratamento deste tipo de complicação e várias formulações vêm sendo sugeridas para este uso⁹⁰.

Três hipóteses sobre o mecanismo de ação dos lipídeos na intoxicação por anestésico local foram formuladas: a primeira sugere o estabelecimento de uma nova farmacocinética, com a expansão da fase lipêmica, que quelaria as moléculas desses agentes diminuindo sua porção livre e, conseqüentemente, sua toxicidade⁹⁸. Esta teoria é a mais aceita e observou-se que intoxicações por outras drogas lipofílicas também respondem bem à infusão lipídica, entre estas estariam alguns antipsicóticos, barbitúricos, antidepressivos, organofosforados e antihipertensivos. Ainda corroborando esta teoria, Turner-Laurence e Kerns demonstraram *in-vitro* a capacidade das emulsões lipídicas de se ligarem aos anestésicos locais em soluções tampão⁹⁹. No plasma, a bupivacaína liga-se à alfa-1 glicoproteína ácida e à albumina; a afinidade pela alfa-1 é maior do que pela albumina, entretanto a albumina é muito mais abundante. A capacidade das emulsões lipídicas se ligarem à bupivacaína é importante, uma solução a 1% equivaleria a 1,5 a 4 vezes a capacidade de ligação

do plasma humano, assim 100 ml de solução lipídica a 20% teriam a mesma capacidade de ligação da albumina contida em 7 a 12 litros de plasma¹⁰⁰.

A segunda teoria diz que as emulsões lipídicas venceriam pelo efeito de massa, ou por outro mecanismo ainda desconhecido, a inibição causada pela bupivacaína na carnitina-acetiltransferase. Esta enzima é essencial para o transporte dos ácidos graxos para dentro das mitocôndrias, onde são usados como substrato para a produção de energia pelo miocárdio e outros tecidos¹⁰¹.

E por fim, a terceira teoria diz que o aumento dos ácidos graxos elevaria os níveis de cálcio nos miócitos cardíacos, promovendo um efeito inotrópico positivo¹⁰².

Em relação ao nosso estudo, idealizamos um modelo que simulasse a injeção intravenosa inadvertida de AL na realização de um bloqueio. A escolha de suínos no experimento deveu-se à similaridade do seu sistema cardiovascular com o dos seres humanos¹⁰³, a opção pelo uso do SMOF a 20% é por haver pouca descrição de seu uso nesse tipo de intercorrência.

Neste estudo foi observada melhora rápida e significativa da pressão arterial nos animais tratados com SMOF após a intoxicação com o anestésico local, resultado semelhante encontrado por Umpierrez e cols.¹⁰⁴ em trabalho realizado com infusão de EL em obesos diabéticos tipo 2 e também por Gosmanov e cols.¹⁰⁵ em trabalho com obesos sem outras comorbidades. Mas diferente do resultado apresentado por Browne e cols. em um estudo realizado em coelhos intoxicados com metoprolol e tratados com EL¹⁰⁶.

Houve ainda aumento significativo das resistências vasculares sistêmica e pulmonar nos porcos tratados com emulsão lipídica, resultado semelhante ao do Stojilkovic e cols.¹⁰⁷, em experimento para averiguar as variações hemodinâmicas da infusão de lipídeos em humanos, mas diferente do resultado encontrado por Kearney e cols.¹⁰⁸.

Em relação ao débito cardíaco não se observou melhora no grupo CRLT nem no grupo SMOF, resultado semelhante ao de Litonius e cols.¹⁰⁹ em estudo em suínos intoxicados com bupivacaína e mepivacaína, mas diferente do encontrado por Stehr e cols. que relataram um efeito inotrópico positivo em estudo em corações isolados de ratos¹¹⁰.

Pode-se inferir que os motivos da melhora da PAm no grupo SMOF, devem-se às moléculas de bupivacaína terem sido queladas pela emulsão lipídica e pelo aumento significativo da resistência vascular sistêmica já que não observamos melhora significativa do débito cardíaco no tempo estudado.

Ok e cols. publicaram em 2011 o primeiro trabalho demonstrando que a EL reverte a vasodilatação provocada por anestésico local em aorta isolada de ratos, sugerem que o mecanismo desta reversão seria a atenuação da inibição mediada pelo anestésico local nos canais voltagem dependente de cálcio na musculatura vascular lisa e, parcialmente, pela inibição de liberação endotelial de óxido nítrico¹¹¹. Vale ressaltar que, se o motivo da recuperação da pressão arterial fosse somente o aumento da resistência vascular e a emulsão lipídica não exercesse aí nenhum tipo de influência, dever-se-ia obter

resultados semelhantes quando usados vasoconstritores, entretanto a terapia adrenérgica mostra-se resistente para a parada cardíaca decorrente deste tipo de complicação e pode, inclusive, levar a severo edema pulmonar após o uso de epinefrina¹¹². Weinberg estudou a parada cardíaca ocasionada na intoxicação pela bupivacaína em ratos e relatou melhores resultados quando se utilizou a EL comparativamente ao uso da epinefrina¹¹³; estes diferem dos resultados de Mayr e cols. que relataram melhor perfusão coronariana e melhor taxa de sobrevivência a curto prazo em porcos tratados com vasopressina e epinefrina do que nos tratados com a emulsão lipídica¹¹⁴.

Em relação à frequência cardíaca esta manteve-se mais estável no grupo SMOF do que no grupo CTRL, achado semelhante ao encontrado por Chen e cols.¹¹⁵. Observamos também aumento significativo da pressão da artéria pulmonar no grupo SMOF em relação a CTRL. Esta alteração é descrita como um dos efeitos colaterais do uso da EL quando usada em dose maior que 100 mg/kg/h ou em pacientes com doença pulmonar prévia¹¹⁶.

Embora haja entusiasmo com o uso das emulsões lipídicas para o tratamento de intoxicações decorrentes de drogas lipofílicas como os anestésicos locais, mais estudos comparando-as com a terapia convencional e ajuste de dose para diferentes tipos de populações (pediátrica, obesos mórbidos e indivíduos com doenças cardíacas, hepáticas e renais) são necessários e, principalmente, o seguimento dos pacientes tratados com EL em grandes doses e alto débito para o monitoramento de eventuais efeitos adversos.

VIII- CONCLUSÃO

VIII- CONCLUSÃO

A emulsão lipídica do tipo SMOF mostrou-se eficaz na recuperação da pressão arterial após a intoxicação pela bupivacaína em suínos. A ação se manifestou predominantemente pelo aumento das resistências vasculares, sua utilização precoce ajudaria a atenuar a cardiotoxicidade por este agente.

IX- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho JCA - Farmacologia dos anestésicos locais. Rev Bras Anesthesiol 1994;1:75-82.
2. Borgeat A, Aguirre J - Update on local anesthetics. Curr Opin Anaesthesiol 2010;23:466-71.
3. Wright JL, Duriex ME, Groves DS - A brief review of innovative uses for local anesthetics. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:651-6.
4. Hollmann MW, Duriex ME, Graf BM - Local anesthetics: effects on the central nervous system and bronchial reactivity. Prog Anesthesiol 2001;14:323-36.
5. Hollmann MW, Duriex ME, Graf BM - Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics. Curr Opin Anaesthesiol 2001;14:741-9.
6. Kier RT, Ploppa A, Krueger WA *et al.* - Local anesthetics impair human granulocyte phagocytosis activity, oxidative burst and CD 11b expression in response to *Staphylococcus aureus*. Anesthesiology 2003; 98:842-8.
7. Fischer LG, Bremer A, Coleman EJ *et al.* - Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in humans neutrophils. Anesth Analg 2001;92:1041-7.
8. Condliffe AM, Kitchen E, Chilvers ER - Neutrophil priming: pathophysiological consequences and underlying mechanisms. Clin Sci 1988;94:461-71.
9. Holmann MW, Duriex ME - Local anesthetics: effects on inflammation, wound healing and coagulation. Prog Anesthesiol 2000;14:291-304.

10. Hollmann MW, Wieczorec K, Smart M *et al.* - Epidural anesthesia prevents postoperative hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:215-22.
11. Jin X, Xue A, Zhao Y *et al.* - Efficacy and safety of intravenous injection of lidocaine in the treatment of acute primary angle-closure glaucoma: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1611-6.
12. Harvey KP, Adair JD, Isho M *et al.* - Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review. *Am J Surg* 2009;198:231–6.
13. Cox B, Duriex ME, Marcus MA - Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:111-36.
14. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF *et al.* - ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-61.
15. Leone S, Cianni SD, Casati A, Fanelli G - Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting long anesthetics, ropivacaine and levopubivacaine. *Acta Biomed* 2008;79:92-105.
16. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L *et al.* - Major complications of regional anesthesia in France. *Anesthesiology* 2002;97:1274-80.
17. Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-7.
18. Zink W, Graf BM - The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levopuvacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:645-50.

19. Greene NM – A consideration of factors in the discovery of anesthesia and their effects on its development. *Anesthesiology* 1971;35:515-22.
20. Karch SB - The history of cocaine toxicity. *Hum Pathol* 1989;20:1037-9.
21. Van Dyke C, Byck R. Cocaine - *Sci Am* 1982;246:128-41.
22. Ferreira MPE, Martini RK - Cocaína: lendas, história e abuso. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23:1-6.
23. Niemann A - Über eine neue organisch base in den cocablättern. *Arch Pharm* 1860;153:129-55.
24. Willstätter R, Wolfes D, Mader H - Synthese der natürlichen cocains. *Justus Liebigs Ann Chem* 1923;434:111-39.
25. Moréno y Maiz T - Recherches chimiques et physiologiques sur l'erythroxyllum coca du Pérou et la cocaine. Paris, Louis Lecter Libraire Editeur,1868;76-9.
26. Anrep B von - Ueber die physiologische Wirkung des Cocain. E Pluger *Arch Ges Physiol* 1880;21:38-77.
27. Markel H – Über coca: Sigmund Freud, Carl Koller, and cocaine. *JAMA* 2011;305:1360-1.
28. dos Reis Jr. A - Sigmund Freud(1856-1939) and Karl Köller(1857-1944) and discovery of local anesthesia. *Rev Bras Anestesiol* 2009;59:244-57.
29. Olch PD, Williams S - Halsted and local anesthesia: contributions and complications. *Anesthesiology* 1975;42:479-86.

30. Ruestsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;1:175-82.
31. Calatayd J, González A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003;98:1503-8.
32. Karch SB. Cocaine: history, use, abuse. *J R Soc Med* 1999;92:393-7.
33. Brill S, Middleton W, Brill G, Fischer A - Bier's block; 100 years old and still going strong. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:117-22.
34. Bier A - On local anaesthesia, with special reference to vein anaesthesia. *Edinburgh Med J* 1910;5:103-23.
35. Holmes CM - Intravenous regional analgesia a useful method of producing analgesia of the limbs. *Lancet* 1963;1:245-7.
36. Quincke I - Comments on hydrocephalus. *Kongr Inn Med* 1891;10:322-39.
37. Bier A - Circular suture on the intestine. *Arch Klin Chir* 1889;49:739-88.
38. Goering M, Agarwal K, Schulte J - The versatile August Bier (1861-1949), father of spinal anesthesia. *J Clin Anesth* 2000;12:561-9.
39. Wikinski JA - Anestesia general con procaína intravenosa en el adulto. *Rev Argent Anesthesiol* 1999;57:260-71.
40. Sidbu SK, Shaw S, Wilkinson JD - A 19-year retrospective study on benzocaine allergy in the United Kingdom. *Am J Contact Dermat* 1999;10:57-61.

41. Anninger W, Forbes B, Quinn G, Schreiner MS - The effect of topical tetracaine eye drops on emergence behavior and pain relief after strabismus surgery. *J AAPOS* 2007;11:273-6.
42. Taddio A, Gurguis MG, Koren G - Lidocaine-prilocaine cream versus tetracaine gel for procedural pain in children. *Ann Pharmacother* 2002;36:687-92.
43. Catterall W, Mackie K - Anestésicos locais. Em: Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica. 10^a ed., Rio de Janeiro, Mc Graw Hill, 2003;279-92.
44. Löfgren N, Lundquist B - Studies on local anaesthetics: II. *Svenks Kem Tidskr* 1946;58:206-17.
45. Kindler CH, Schumacher PG, Scheider MC *et al.* - Effects of intravenous lidocaine and/or esmolol on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. A double blind controlled clinical trial. *J Clin Anesth* 1996;8:491-6.
46. Chevrier P, Vijayaragavan K, Chahine M - Differential modulation of Nav1.7 and Nav1.8 peripheral nerve sodium channels by the local anesthetic lidocaine. *Br J Pharmacol* 2004;142:576-84.
47. Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL *et al.* - Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2005;102:1023-30.
48. Zaric D, Christiansen C, Pace NL *et al.* - Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with lidocaine versus others local anesthetics: a systematic review of randomized, controlled trails. *Anesth Analg* 2005;100:1811-6.

49. Yung E, Yarmush JM, Weinberg J *et al.* Comparison of the potency of lidocaine and chlorprocaine in sciatic nerve block in Sprague-Dawley rats. *Pharmacology* 2009;83:356-9.
50. Tucker GT, Mather LE - Properties, absorption and disposition of local anesthetics agents. Em: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editors - *Neural blockade*. 3rd ed. Philadelphia(PA), Lippincott-Raven 1988:55-95.
51. Maccani RM, Wedel DJ, Melton A *et al.* - Femoral and lateral cutaneous nerve block for muscle biopsies in children - *Paediatr Anaesth* 1995;5:223-7.
52. Tobias JD, O'Dell N - Chlorprocaine for epidural anesthesia in infants and children. *AANA J* 1993;5:129-33.
53. Tagariello V, Caporuscio A & De Tommaso O - Mepivacaine: update on evergreen local anesthetic. *Minerva Anestesiol* 2001;67:5-8.
54. Duncan PG, Kobrinsky N - Prilocaine-induced methemoglobinemia in a newborn infant. *Anesthesiology* 1983;59:75-6.
55. Gunter JB - Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. *Pediatr Drugs* 2002;4:649-72.
56. White JL, Duriex ME - Clinical pharmacology local anaesthetics. *Anesthesiology Clin N Am* 2005;23:73-84.
57. Lagan G, McLure HA - Review of local anaesthetics agents. *Curr Anaesth Crit Care* 2004;15:247-54.
58. Cuvillon P, Nouvellon M, Ripart J *et al.* - A comparison of pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used

for femoral and sciatic nerve blocks: a double blind randomized study. *Anesth Analg* 2009;108:641-9.

59. Rosenberg PH, Heinonen E - Differential sensitivity of A and C nerve fibres to long-acting amide local anaesthetics - *Br J Anaesth* 1983;55:163-7.
60. Whiteside JB, Wildsmith JAW - Developments in local anaesthetic drugs - *Br J Anaesth* 2001;87:27-35.
61. De Negri P, Ivani G, Tirri T *et al.* - New local anesthetics for pediatric anesthesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2005;18:289-92.
62. Ohmura S, Kawada M, Ohta T *et al.* - Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine- or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8.
63. Graf BM, Abraham I, Eberbach N *et al.* - Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002;96:1427-34.
64. Knudsen K, Beckman SM, Blomberg S *et al.* - Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78:507-14.
65. Simpson D, Curran MP, Oldfield V *et al.* - Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs* 2005;65:2675-717.
66. Zinc W, Graf BM - Benefit-risk assessment of ropivacaine in the management of postoperative pain. *Drug Saf* 2004;27:1093-114.
67. Foster RH, Markham A - Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as local anesthetics. *Drugs* 2000; 59:551-79.

68. Gristwood RW - Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine. *Drug Saf* 2002;25:153-63.
69. Bardsley H, Gristwood RW, Baker H *et al.* - A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharm* 1998;46:245-9.
70. Van F, Rolan PE, Brennan N *et al.* - Differential effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:48.
71. Vinnars E, Wilmore D. History of parenteral nutrition - *JPEN* 2003;27:225-30.
72. Olderburg H - An account of method of conveying liquors immediately into the mass of the blood. *Bull NY Acad Med* 1939;15:624.
73. Latta T - Affording a view of the rationale and results of this practice in the treatment of cholera by aqueous and saline injection. *Lancet* 1831;2:274-7.
74. Hodder EM - Transfusion of milk in cholera. *Practitioner* 1873;10:14-6.
75. Courten W - Experiments and observations of the effects of several sorts of poisons upon animals made at Montpellier in the years 1678 and 1679 by the late William Courten. *Philos Trans R Soc Lond* 1712;27:485-500.
76. Bernard C - *Leçons sur propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides d'organisme*, vol2. Bailliere, Paris, France, 1859.

77. Biedl A, Kraus R - Über intravenöse Traubenzuckerinfusionen na Menschen. Wien Klin Wochenschr 1896;9:55–8.
78. Matas R - The continued intravenous “drip”. Ann Surg 1924;5:643-61.
79. Zimmermann B: Intravenous tubing for parenteral therapy. Science 1945;101:567-8.
80. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM *et al.* - Long-term total parenteral with growth, development, and positive nitrogen balance. Surgery 1968;64:134–42.
81. Hakansson I - Experience in long-term studies on nine intravenous fat emulsions in dogs. Nutr Dieta 1968;10:54-76.
82. Fürst P - New parenteral substrates in clinical nutrition. Part II. New substrates in lipid nutrition. Eur J Clin Nutr 1994;48: 681–691.
83. Adolph M - Lipid emulsions in parenteral nutrition. Ann Nutr Metab 1999;43:1–13.
84. Calder PC - Hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults. Proc Nutr Soc 2009;68:252-60.
85. Schlotzer E, Kanning U - Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) - a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. Ann Nutr Metab 2004;48:263-8.
86. Studley HO - Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. JAMA 1936;106:458-60.
87. Weinberg GL, VadeBoncoeur T, Ramaraju GA *et al.* – Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology 1998;88:1071-5.

88. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW *et al.* - Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-18.
89. Litz RJ, Popp M, Stehr SN *et al.* - Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid emulsion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
90. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A *et al.* - Intravenous lipidi infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106:1578–80.
91. Dix SK, Rosner GF, Nayar M *et al.*- Intractable cardiac arrest due to lidocaine toxicity successfully resuscitated with lipid emulsion. *Crit Care Med* 2011;39:872-74.
92. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J - State of the art review: Intravenous fat emulsions: current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother* 2010;44:688-700.
93. Smith AC, Ehler WJ, Swindle MM – Anesthesia and analgesia in swine. Em: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ – Anesthesia and analgesia in laboratory animals. New York, Academic Press,1997;316-36.
94. Holt JP, Rhode EA, Kines H – Ventricular volumes and body weight in mammals. *Am J Physiol* 1968;212:704-15.
95. Reich DL, Kaplan JA – Hemodynamic monitoring. Em: Kaplan JA – Cardiac Anesthesia, 3rd ed., Philadelphia, WB Saunders Co.,1993;261-98.

96. Sonsino DH, Fischler M - Immediate intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of ropivacaine-induced cardiac arrest after infraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:276-7.
97. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M *et al.* – Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008;106:1572–4.
98. Aya AG, Ripart J, Sebbane MA, de La Coussaye JE- Lipid emulsions for the treatment of systemic local anesthetic toxicity: efficacy and limits. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:464-46.
99. Turner-Laurence DE, Kerns li W - Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote *J Med Toxicol.* 2008; 21:109-114.
100. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D - Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-6.
101. Mazoit JX, Cao LS, Samii K - Binding of bupivacaine to human serum proteins, isolated albumin and isolated alpha-1-acid glycoprotein. Differences between the two enantiomers are partly due to cooperativity. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276:109-15.
102. Cave G, Harvey M - Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009;16:815-24.
103. Swindle MM, Makin A, Herron AJ *et al.* - Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol* 2011; [Epub ahead of print]

104. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G *et al.* - Intravenous intralipid-induced blood pressure elevation and endothelial dysfunction in obese African-Americans with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:609-14.
105. Gosmanov AR, Smiley DD, Robalino G *et al.* - Effects of oral and intravenous fat load on blood pressure, endothelial function, sympathetic activity, and oxidative stress in obese healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299:953-8.
106. Browne A, Harvey M, Cave G - Intravenous Lipid Emulsion Does Not Augment Blood Pressure Recovery in A Rabbit Model of Metoprolol Toxicity. *J. Med. Toxicol.* 2010;6:373–8
107. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF *et al.* - Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280:1674-9.
108. Kearney MT, Chowienczyk PJ, Brett SE *et al.* - Acute haemodynamic effects of lipolysis-induced increase of free fatty acids in healthy men. *Clin Sci* 2002;102:495-500.
109. Litonius ES , Niiya T, Neuvonen PJ *et al.* - Intravenous lipid emulsion only minimally influences bupivacaine and mepivacaine distribution in plasma and does not enhance recovery from intoxication in pigs. *Anesth Analg* 2011; [Epub ahead of print]
110. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A *et al.* - The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg*. 2007;104:186-92.

111. Ok SH, Sohn JT, Baik JS *et al.* - Lipid emulsion reverses levobupivacaine-induced responses in isolated rat aortic vessels. *Anesthesiology* 2011;114:293-301.
112. Leskiw U, Weinberg G - Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really life saving?. *Cur Opin Anaesthesiol* 2009;22:667-71.
113. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K *et al.* - Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008;108:907-13.
114. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurater A *et al.* Comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008;106:1566–71.
115. Chen Y, Xia Y, Liu L *et al.* - Emulsion reverses bupivacaine-induced asystole in isolated rat hearts. *Anesthesiology* 2010;113:1320 –5.
116. Brull SJ - Lipid emulsion for treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg* 2008;106:1337-9.