

**MATHEUS RODRIGUES BONFIM**

**ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS DA INTOXICAÇÃO PELA  
ROPIVACAÍNA E RESULTADO DA TERAPIA COM DUAS  
EMULSÕES LIPÍDICAS. ESTUDO EXPERIMENTAL EM SUÍNOS.**

**CAMPINAS  
2012**





---

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS DA INTOXICAÇÃO PELA  
ROPIVACAÍNA E RESULTADO DA TERAPIA COM DUAS  
EMULSÕES LIPÍDICAS. ESTUDO EXPERIMENTAL EM SUÍNOS.**

**Matheus Rodrigues Bonfim**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção de título de Doutor em Ciências, sob orientação do Prof. Dr. Artur Udelsmann.

Campinas, 2012

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

B641a Bonfim, Matheus Rodrigues, 1979 -  
Alterações hemodinâmicas da intoxicação pela ropivacaína e resultado da terapia com duas emulsões lipídicas. Estudo experimental em suínos / Matheus Rodrigues Bonfim. – Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Artur Udelsmann  
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Ropivacaína - Anestesia local. 2. Toxicidade. 3. Lipídios. 4. Hemodinâmica. I. Udelsmann, Artur. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Hemodynamic changes by ropivacaine intoxication and results of therapy with two lipid emulsions. Experimental study in pigs.

**Palavras-chave em inglês:**

Ropivacaine – Local anesthesia

Toxicity

Lipids

Hemodynamics

**Área de concentração:** Fisiopatologia Cirúrgica

**Titulação:** Doutor em Ciências Médicas

**Banca examinadora:**

Artur Udelsmann [Orientador]

Rosa Inês Costa Pereira

Antônio Gonçalves Oliveira Filho

Yara Marcondes Machado Castiglia

Jyrson Guilherme Klamt

**Data da defesa:** 09-04-2012

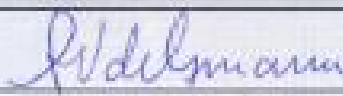




**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

# Banca Examinadora da Defesa de Doutorado

Matheus Rodrigues Bonfim

Orientador: Prof. Dr. Artur Udelsmann

## Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Artur Udelsmann - 
2. Prof(a). Dr(a). Rosa Inês Costa Pereira- 
3. Prof(a). Dr(a). Antônio Gonçalves de Oliveira Filho- 
4. Prof(a). Dr(a). Yara Marcondes Machado Castiglia- 
5. Prof(a). Dr(a). Jyrson Guilherme Klamt- 

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

Data: 09/04/2012

## **Dedicatória**

*A minha esposa Elaine, presente fisicamente nos momentos em que isso era possível e em pensamento naqueles em que me abstive de sua companhia.*

*A minha filha Isabela, que desde sempre me inspira e me motiva galgar degraus mais altos superando a mim mesmo.*

*A meus pais, que desde muito cedo acreditaram e investiram em mim passando valores humanos hoje em dia tão escassos.*

“Dificuldades e obstáculos são fontes valiosas de saúde e força para qualquer sociedade.”

**Albert Einstein**

## **AGRADECIMENTOS**

---

A Deus, por permitir trilhar o caminho que escolhi e por encher de êxito as decisões que tive de tomar durante a vida.

Aos amigos que fiz durante minha passagem pelo Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, Willian, Ana, Miguel e Waldemir. A estes, registro minha mais sincera gratidão pela paciência, colaboração e, principalmente, pelo empenho que fizeram e fazem seu trabalho.

À UNICAMP, pela acolhida e pela oportunidade. Ao Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, aos serviços de estatística da câmara de Pesquisa da FCM - UNICAMP, audiovisual, editoração e gráfica que viabilizaram esse projeto agora concluído, minha sincera gratidão.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

---

De uma forma destacada, quero demonstrar meus sentimentos de gratidão ao mestre, idealizador e entusiasta desse projeto, Dr. Artur Udelsmann. Sem o qual esta empreitada sequer existiria da forma que se fez. Pela paciência, maestria, perspicácia e dedicação com que empenhou seus esforços nesse trabalho. E acima de tudo, pelo crédito que, pela segunda vez, depositou em mim. A ele o meu enlevado agradecimento.

*“Eu aprendi que para se crescer como  
pessoa é preciso me cercar de gente  
mais inteligente do que eu.”*

**William Shakespeare**



## SUMÁRIO

---

	<b>Pág.</b>
RESUMO.....	11
ABSTRACT .....	14
LISTA DE ABREVIATURAS.....	17
LISTA DE TABELAS .....	18
LISTA DE GRÁFICOS.....	19
LISTA DE FIGURAS .....	20
1 - INTRODUÇÃO .....	21
2 - OBJETIVO .....	36
3 - MÉTODO .....	38
4 - RESULTADOS.....	42
4.1 - Comparação dos dados hemodinâmicos.....	43
4.1.1 - Pressão Arterial Média (PAM) .....	46
4.1.2 - Frequência Cardíaca (FC) .....	47
4.1.3 - Pressão Venosa Central (PVC).....	48
4.1.4 - Pressão da Artéria Pulmonar Média (PAPm) .....	49
4.1.5 - Pressão Capilar Pulmonar (PCP) .....	50
4.1.6 - Débito Cardíaco (DC) .....	51
4.1.7 - Índice Cardíaco (IC).....	52
4.1.8 - Volume Sistólico (VS).....	53
4.1.9 - Índice Sistólico (IS) .....	54
4.1.10 - Resistência Vascular Sistêmica (RVS) .....	55

4.1.11 - Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS).....	56
4.1.12 - Resistência Vascular Pulmonar (RVP) .....	57
4.1.13 - Índice da Resistência Vascular Pulmonar (IRVP).....	58
4.1.14 - Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (TSVE) .....	59
4.1.15 - Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (ITSVE).....	60
4.1.16 - Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (TSVD).....	61
4.1.17 - Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (ITSVD) .....	62
5- DISCUSSÃO .....	63
6 - CONCLUSÃO .....	70
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72

**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 da 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. A bupivacaína é o anestésico local mais utilizado, mas depois de editorial na revista *Anesthesiology* em 1979 sobre seus graves efeitos cardiovasculares em caso de intoxicação, esforços foram empreendidos para encontrar agentes menos tóxicos. Surgiu então a ropivacaína, que embora reconhecidamente menos tóxica, ainda não é totalmente isenta de riscos e logo tornou-se necessário encontrar um tratamento específico para os casos de intoxicações por anestésicos locais. Em 1998 foi demonstrado que as emulsões lipídicas eram eficientes para combater a cardiotoxicidade dos anestésicos locais e desde então esses agentes vêm sendo utilizados com sucesso. Alguns autores encontraram um melhor resultado com emulsões lipídicas contendo na sua formulação triglicérides de cadeia longa comparativamente às com triglicérides de cadeia média, enquanto outros não. **Objetivo:** comparar as alterações hemodinâmicas da intoxicação com ropivacaína em suínos e os resultados do tratamento com emulsões lipídicas com triglicérides de cadeia longa e com aquelas contendo 1:1 de triglicérides de cadeia longa e de cadeia média, comparando os resultados com os obtidos com uma solução neutra. **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 por meio de pressão invasiva e cateterização da artéria pulmonar (cateter de Swan-Ganz). Após período de 30 minutos de repouso, 7 mg/kg de ropivacaína foram injetados por via endovenosa e novas medidas hemodinâmicas foram realizadas decorrido 1 minuto. Os animais foram então aleatoriamente distribuídos em três grupos e receberam 4 ml/kg de solução salina, ou 4 ml/kg da emulsão lipídica a 20% com triglicérides de cadeia longa, ou 4 ml/kg da emulsão lipídica a 20% com triglicérides de cadeia longa e cadeia média. As alterações hemodinâmicas foram reavaliadas aos 5, 10, 15, 20 e 30 minutos.

**Resultados:** a intoxicação pela ropivacaína causou diminuição da pressão arterial e do índice cardíaco principalmente, sem importantes alterações das resistências vasculares. A terapia com as duas emulsões lipídicas foi capaz de restaurar a pressão arterial através, principalmente, do aumento das resistências vasculares uma vez que o índice cardíaco não apresentou melhora expressiva neste estudo. A emulsão lipídica com triglicérides de cadeia média causou aumento superior das resistências vasculares, sobretudo pulmonares. Os resultados hemodinâmicos com o uso das duas emulsões na intoxicação pela ropivacaína foram melhores que no grupo controle. **Conclusão:** nos grupos que receberam emulsões lipídicas os resultados hemodinâmicos foram melhores que no grupo controle, porém não foram observadas diferenças da pressão arterial sistêmica e do índice cardíaco entre os animais que receberam a solução com triglicérides de cadeia longa e a mistura de triglicérides de cadeia média e longa.

**ABSTRACT**

**Introduction:** local anesthetics are drugs that reversibly block the conduction of impulses along nerve fibers. These agents are widely used in local and regional anesthesia and pain management, despite their potential inherent risks. Cardiovascular toxicity is the most worrisome complication in case of inadvertent intravascular injection of high doses of local anesthetics. Until recently, there was no specific treatment for this type of complication. Bupivacaine is the most commonly used local anesthetic. However, since the publication of severe cardiovascular effects of bupivacaine toxicity in the editorial column of the *Anesthesiology* journal (1979), efforts have been made to find less toxic agents. This led to the discovery of ropivacaine. Although ropivacaine is known to be less toxic, its use is still not devoid of potential risks. Soon it became imperative to find a specific treatment for cases of local anesthetic toxicity. In 1998, it was demonstrated that lipid emulsions were effective in combating cardiovascular toxicity induced by local anesthetics. Since then these agents have been successfully used. Some authors have found better results using lipid emulsions containing long-chain triglycerides in its formulation compared to medium-chain triglycerides, in contrast to other authors. **Objective:** to compare hemodynamic alterations of ropivacaine toxicity in pigs and treatment outcome using lipid emulsions with long-chain triglycerides compared to those containing 1:1 long-chain and medium-chain triglycerides, in relation to the results obtained by using a neutral solution. **Methods:** Large-White pigs anesthetized with thiopental, underwent endotracheal intubation and mechanical ventilation. Isoflurane was used for anesthesia maintenance. Hemodynamic variables were recorded by invasive monitoring with arterial line and pulmonary artery catheterization (Swan-Ganz catheter). After a 30-minute resting period, 7 mg/kg of ropivacaine were intravenously injected and new hemodynamic measurements were performed within 1 minute. The animals were then randomly distributed into three groups, receiving 4 ml/kg of a saline solution, or 4 ml/kg of a 20% long-chain triglyceride lipid emulsion, or 4 ml/kg of a 20% lipid emulsion containing mixtures of long-chain triglycerides and medium-chain triglycerides. Hemodynamic alterations were reassessed at 5, 10, 15, 20 and 30 minutes. Results: ropivacaine toxicity caused a

decrease mainly in arterial blood pressure and cardiac index, without important alterations in vascular resistance. Therapy with both lipid emulsions was capable of restoring arterial blood pressure, especially by increasing vascular resistance, since cardiac index did not improve significantly in this study. Lipid emulsions with medium-chain triglycerides caused a higher increase in vascular resistance, especially in pulmonary artery resistance. Better hemodynamic results were observed when both emulsions were used for ropivacaine toxicity than in the control group. **Conclusion:** in the groups receiving lipid emulsions, the hemodynamic results were better than in the control group. However, there were no differences in arterial blood pressure and cardiac index between animals given solutions containing long-chain triglycerides and solutions containing mixtures of long-chain triglycerides and medium-chain triglycerides.



## LISTA DE ABREVIATURAS

---

AL – anestésicos locais

DC – débito cardíaco

ELI – emulsão lipídica intravenosa

FC – frequência cardíaca

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

PABA – ácido para-aminobenzóico

PAM – pressão arterial média

PAPm – pressão arterial pulmonar média

PCP – pressão capilar pulmonar

PVC – pressão venosa central

RVP – resistência vascular pulmonar

RVS – resistência vascular sistêmica

SC – superfície corpórea

SNC - sistema nervoso central

TSVD – trabalho sistólico do ventrículo direito

TSVE – trabalho sistólico do ventrículo esquerdo

VS – volume sistólico

## LISTA DE TABELAS

---

	Pág.
TABELA 1. Resultados das ANOVAs para medidas repetidas para comparação das variáveis entre grupos e avaliações. ....	43
TABELA 2. Distribuição das variáveis Peso e Superfície Corpórea dos grupos. .	45
TABELA 3. Pressão Arterial Média (L/min) .....	46
TABELA 4. Frequência Cardíaca (bpm).....	47
TABELA 5. Pressão Venosa Central (mmHg).....	48
TABELA 6. Pressão da Artéria Pulmonar Média (mmHg) .....	49
TABELA 7. Pressão Capilar Pulmonar (mmHg).....	50
TABELA 8. Débito Cardíaco (L/min).....	51
TABELA 9. Índice Cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> ) .....	52
TABELA 10. Volume Sistólico (ml) .....	53
TABELA 11. Índice Sistólico (ml/m <sup>2</sup> ) .....	54
TABELA 12. Resistência Vascular Sistêmica (dinas.s/cm <sup>5</sup> ).....	55
TABELA 13. Índice da Resistência Vascular Sistêmica (dinas.s.m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ) .....	56
TABELA 14. Resistência Vascular Pulmonar (dinas.s/cm <sup>5</sup> ) .....	57
TABELA 15. Índice da resistência Vascular Pulmonar (dinas.s.m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ).....	58
TABELA 16 . Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (g.min).....	59
TABELA 17. Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (g.min/m <sup>2</sup> ) .....	60
TABELA 18. Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (g.min).....	61
TABELA 19. Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (g.min/m <sup>2</sup> ) .....	62

## LISTA DE GRÁFICOS

---

	<b>Pág.</b>
Gráfico 1. Pressão Arterial Média (mmHg).....	46
Gráfico 2. Frequência Cardíaca (bpm) .....	47
Gráfico 3. Pressão Venosa Central (mmHg) .....	48
Gráfico 4. Pressão da Artéria Pulmonar média (mmHg) .....	49
Gráfico 5. Pressão Capilar Pulmonar (mmHg) .....	50
Gráfico 6. Débito Cardíaco (L/min).....	51
Gráfico 7. Índice Cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> ) .....	52
Gráfico 8. Volume Sistólico (ml) .....	53
Gráfico 9. Índice Sistólico (ml/m <sup>2</sup> ) .....	54
Gráfico 10. Resistência Vascular Sistêmica (dinas.s/cm <sup>5</sup> ) .....	55
Gráfico 11. Índice da Resistência Vascular Sistêmica (dinas.s.m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ) .....	56
Gráfico 12. Resistência Vascular Pulmonar (dinas.s/cm <sup>5</sup> ) .....	57
Gráfico 13. Índice da Resistência Vascular Pulmonar (dinas.s.m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> ).....	58
Gráfico 14. Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (g.min).....	59
Gráfico 15. Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (g.min/m <sup>2</sup> ) .....	60
Gráfico 16. Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (g.min).....	61
Gráfico 17. Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (g.min/m <sup>2</sup> ) .....	62

## LISTA DE FIGURAS

---

	Pág.
Figura 1 – Erythroxylum coca.....	23
Figura 2 - Fórmula da cocaína .....	24
Figura 3 – Karl Köller.....	25
Figura 4 – Fórmula da procaína .....	26
Figura 5- Fórmula da tetracaína .....	26
Figura 6 - Fórmula da lidocaína.....	27
Figura 7- Fórmula da clorprocaína .....	27
Figura 8 - Fórmula da mepivacaína.....	27
Figura 9 – Fórmula da prilocaína.....	28
Figura 10 - Fórmula da bupivacaína.....	28
Figura 11 - Fórmula da ropivacaína .....	29
Figura 12 – Fórmula da levobupivacaína .....	29



Os anestésicos locais (AL) são drogas amplamente empregadas e que bloqueiam a condução dos impulsos nervosos de forma temporária e reversível. Podem produzir bloqueio sensitivo, proporcionando anestesia, e da motricidade causando paralisia na região alcançada pelo nervo ou tronco nervoso bloqueado. Bloqueiam também a propriocepção, o tato e a percepção de estímulos térmicos. O emprego da anestesia locorregional reduz a morbimortalidade e a incidência da necessidade de reintervenções nos casos de procedimentos cirúrgicos de grande porte<sup>1</sup>.

Atualmente, os bloqueios anestésicos são amplamente empregados em todo o mundo. Devido ao grande interesse pela anestesia locorregional, nas últimas décadas foram desenvolvidas novas técnicas e novas drogas. A anestesia locorregional mostra também como principais vantagens:

- minimiza a depressão cardiorrespiratória produzida pela anestesia geral quando a esta associada;
- evita sintomas desagradáveis e efeitos indesejáveis associados à anestesia geral como náuseas e vômitos;
- possui efeitos geralmente mais duradouros que o procedimento cirúrgico, proporcionando analgesia pós-operatória de qualidade;
- reduz as perdas sanguíneas<sup>1</sup>.

Naturalmente, a anestesia locorregional não é um procedimento totalmente isento de riscos. Graças à melhora das técnicas de bloqueios regionais e o advento de AL menos tóxicos, as taxas de acidentes têm diminuindo significativamente nos últimos 25 anos. Uma recente estimativa da toxicidade de AL em humanos adultos, verificou 7,5 a 20 eventos tóxicos por 10.000 bloqueios periféricos realizados e em torno de 4 eventos tóxicos para cada 10.000 anestésias epidurais<sup>2</sup>. Num levantamento realizado na França em 2002, verificou-se que em 158.083 anestésias locorregionais de várias técnicas realizadas, 56 tiveram complicações diretamente ligadas à anestesia, sendo que 11 evoluíram para parada cardíaca, 7 com insuficiências respiratórias, 8 com convulsões, 26 delas desenvolveram alguma neuropatia, 3 apresentaram síndrome da cauda

eqüina, 1 paciente teve meningite e desse total, 4 pacientes foram a óbito<sup>3</sup>. Esforços têm sido feitos no sentido de se buscar novas técnicas e drogas com o intuito de diminuir ainda mais a morbimortalidade associada à anestesia locorregional. Agentes como a ropivacaína e a levobupivacaína foram recentemente disponibilizados no mercado com a expectativa de melhor ação anestésica com menores efeitos adversos.

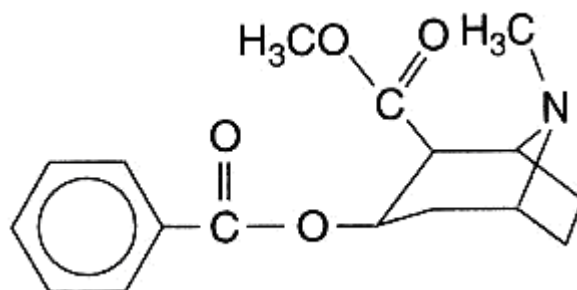
A história dos anestésicos locais remonta a meados do século XVI por ocasião da conquista do Peru por Francisco Pizarro após o ano de 1532. Os conquistadores europeus se viram impressionados ao notarem que os indígenas mascavam uma folha da região que apresentava propriedades estimulantes, folhas essas que eram utilizadas por aquelas tribos já há mais de 5.000 anos<sup>4</sup>. Essas folhas mencionadas crescem em arbustos que foram posteriormente identificados como sendo do gênero *Erythroxylum* e entre eles, a espécie *Erythroxylum coca* é a que apresenta maior concentração do alcalóide isolado denominado cocaína, ao qual se atribui às propriedades euforizantes e anestésicas locais.



**Figura 1 – *Erythroxylum coca***

Em 1582 Francisco Falcon foi o primeiro a descrever as complicações da cocaína quando associou a mortalidade de indígenas com o uso de folhas de coca. No entanto, pouca importância foi atribuída na época aos seus riscos<sup>5</sup>. O

princípio ativo da planta somente foi isolado em 1860 pelo químico alemão Albert Niemann e este nomeou-o cocaína<sup>6</sup>.



**Figura 2 - Fórmula da cocaína**

A primeira referência aos efeitos anestésicos da coca deve-se ao jesuíta espanhol Bernabé Cobo; em seu manuscrito de 1653 ele mencionou que as dores de dente podiam ser aliviadas ao mascar as folhas de coca<sup>7</sup>.

O médico peruano ex-cirurgião militar Thomas Moréno y Maïs, foi o primeiro a estudar experimentalmente a cocaína. Seu estudo compôs sua tese de doutorado em Paris, foi publicado em 1868 e mencionou especificamente as propriedades anestésicas locais mas sem aventar ainda a possibilidade de sua utilização em procedimentos cirúrgicos<sup>7,8</sup>.

Em 1880, após experimentos animais e até em si mesmo, o médico russo Vassily Konstantinovich von Anrep publicou um trabalho no qual postulava recomendações ao uso da cocaína na prática cirúrgica<sup>9</sup>.

O passo final para o seu uso clínico foi a apresentação de três artigos por Sigmund Freud. Em um desses 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 terapêuticos<sup>10</sup>. 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 local<sup>11</sup> e abriu o mundo



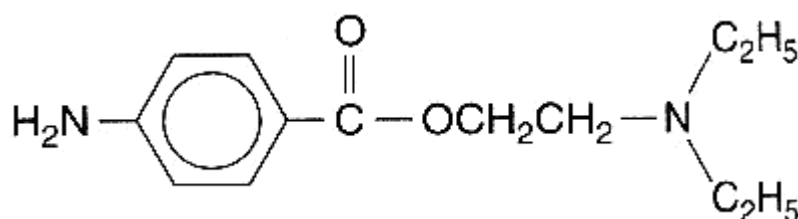
para a anestesia locoregional. A descoberta de Köller logo se espalhou e através de publicações nos Estados Unidos e Canadá logo o uso da cocaína foi difundido, como anestésico local<sup>12,13</sup>. Por essa razão é ele hoje reconhecido o “pai” da anestesia local!



**Figura 3 – Karl Köller**

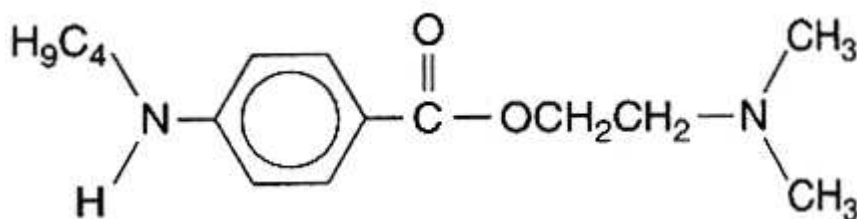
A primeira anestesia espinhal realizada com cocaína aconteceu em 1899 na Alemanha. Tal feito foi conseguido por August Bier e seu assistente August Hildebrandt que constataram que após injeção subdural, mesmo sob forte tração testicular não havia resposta dolorosa. Tal injeção foi feita por Hildebrandt em Bier<sup>14</sup>. A partir daí, o uso da cocaína difundiu-se rapidamente e com isso, também começaram a aparecer descrições de complicações com seu uso, entre elas as de adição e toxicidade<sup>5</sup>. Nessa época, convém lembrar, as concentrações de cocaína utilizadas chegavam até 30%, devido a isso, as reações tóxicas eram quase simultâneas ao início da aplicação causando alterações neurológicas e cardiovasculares. Diante dos fatos em que se viam, a indústria farmacêutica e a comunidade médica se sentiram, felizmente, obrigados a buscar outras drogas com menor potencial de toxicidade. Assim, à medida que os efeitos tóxicos da cocaína foram se tornando cada vez mais evidentes, inúmeras tentativas de síntese de outros agentes anestésicos locais menos tóxicos foram realizadas. Em

1905, o químico alemão Alfred Eihorn descreveu então a procaína, um éster do ácido para-aminobenzóico (PABA), o qual se mostrou de grande interesse para anestésias infiltrativas e espinhais, com relativamente poucos efeitos secundários. A procaína foi o primeiro anestésico local de síntese<sup>15</sup> e por mais de 50 anos a procaína foi o anestésico local padrão. Devido à sua baixa potência, início de ação lento e limitada capacidade de penetrar nos tecidos, a procaína foi lentamente sendo substituída por outros agentes anestésicos.



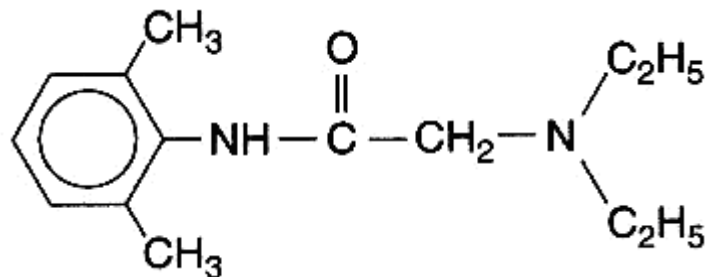
**Figura 4 – Fórmula da procaína**

Assim, a busca por um AL de efeitos mais duradouros culminou com a síntese da tetracaína em 1930. Este AL também do tipo éster permitia anestésias subaracnoideas de maior duração, podendo também ser usado de forma tópica em mucosas. A tetracaína apresenta potencial alergênico semelhante ao da procaína e sua alta toxicidade é atribuída ao seu lento metabolismo, fatores estes que impediram o maior uso dessa droga<sup>16,17</sup>.



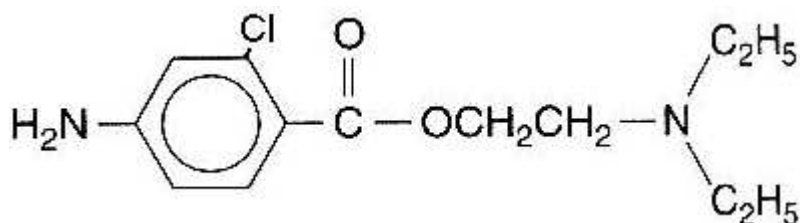
**Figura 5- Fórmula da tetracaína**

Em 1944 foi sintetizado o primeiro anestésico local do tipo amida, a lidocaína. Conquista atribuída a Nils Löfgren e Bengt Lundquist na Suécia. Trata-se de uma droga cuja estrutura química é derivada do ácido dietil-aminoacético, e não do PABA, é um agente seguro, potente, com moderada duração de ação, que desencadeia poucas reações alérgicas e vem sendo utilizada em inúmeros procedimentos de anestésias locorregionais até hoje<sup>18</sup>.



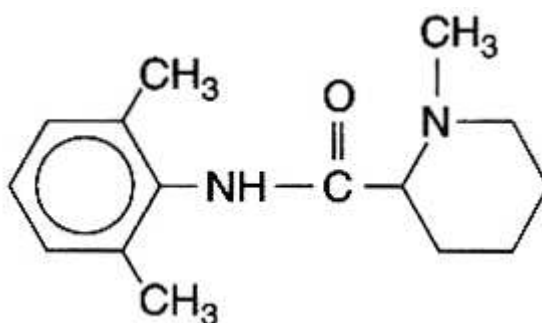
**Figura 6 - Fórmula da lidocaína**

Em 1955 surgiu a clorprocaína que, com a adição de um íon cloro no anel aromático da procaína apresentava início rápido de ação, efeito de curta duração e baixa toxicidade devido ao seu rápido metabolismo. No entanto, devido a relatos de casos de insensibilidade e distúrbios motores prolongados após punção acidental da duramáter, além de graves lombalgias após aplicação peridural, a clorprocaína acabou tendo seu uso sensivelmente reduzido<sup>19</sup>.



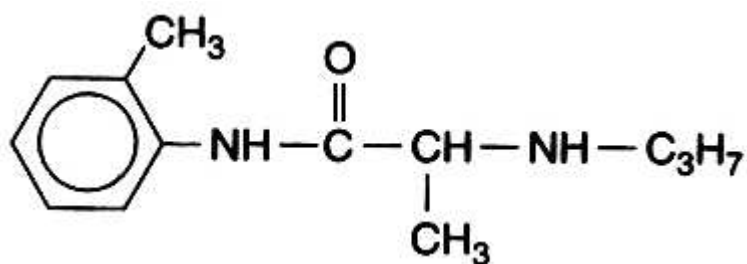
**Figura 7- Fórmula da clorprocaína**

Com características semelhantes à lidocaína, foi introduzida no mercado, em 1957, a mepivacaína<sup>20</sup>. Esse AL apresenta a característica de ser mais tóxico para neonatos, não sendo, então, utilizado em anestesia obstétrica<sup>16</sup>.



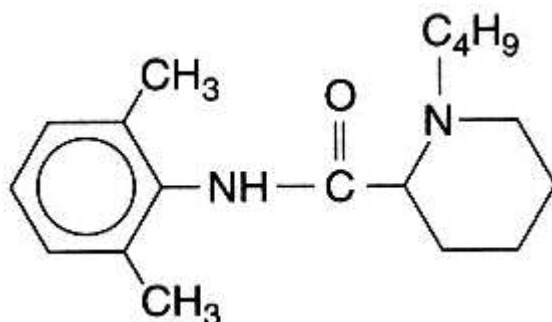
**Figura 8 - Fórmula da mepivacaína**

Em 1960 surge, então, a prilocaína. Com menor toxicidade cardiovascular e produção de menor vasodilatação que a lidocaína<sup>19</sup>. Foi progressivamente sendo abandonada por produzir metemoglobinemia quando utilizada em grandes doses por meio de um de seus metabólitos<sup>21</sup>. É até hoje utilizada em nosso meio em procedimentos odontológicos e em pequenas doses.



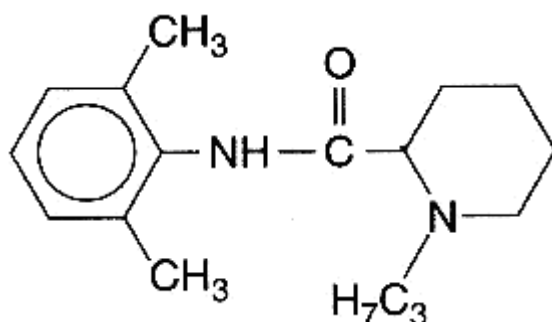
**Figura 9 – Fórmula da prilocaína**

Com o desenvolvimento das técnicas cirúrgicas e o aumento do interesse do controle da dor pós-operatória através dos bloqueios anestésicos, houve um aumento da necessidade de drogas com maior duração de efeito. Em 1963 surgiu o grande marco da anestesia locorregional – a bupivacaína. É um AL do tipo amida de longa duração de ação e até os dias atuais vem sendo o agente mais utilizado<sup>22,23</sup>. No entanto, Albright em 1979 publicou relato sobre graves efeitos cardiovasculares da sua intoxicação em caso de injeção intravascular acidental. Desde então, as pesquisas laboratoriais têm sido orientadas para se obter drogas com efeitos mais prolongados, mas com menor poder tóxico comparativamente à bupivacaína<sup>24</sup>.



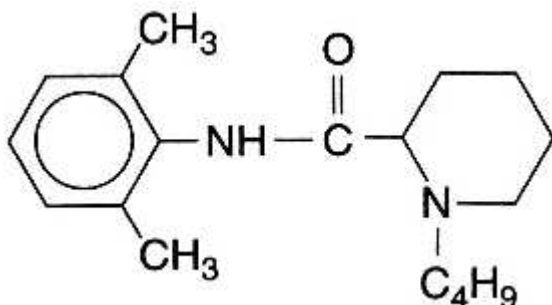
**Figura 10 - Fórmula da bupivacaína**

A bupivacaína é normalmente sintetizada na forma de dois isômeros ópticos, o levógiro e o dextrógiro. Desde 1972 já eram conhecidos os efeitos da menor toxicidade do isômero levógiro<sup>25</sup>. Esse conhecimento direcionou pesquisas na busca por anestésicos locais ainda menos tóxicos. Assim, em 1996, surgiu a ropivacaína, agente AL com menor lipossolubilidade e que na sua formulação contém apenas o isômero levógiro, o que lhe confere um perfil de segurança significativamente melhor<sup>26,27,28</sup>. Tem potência, latência e duração de bloqueio semelhantes à da bupivacaína<sup>29</sup>, mas, com menor bloqueio motor, menor cardio e neurotoxicidade<sup>30,31,32</sup>.



**Figura 11 - Fórmula da ropivacaína**

A levobupivacaína foi lançada em 1999 e é o mais recente anestésico local em uso. Trata-se do isômero levógiro puro da bupivacaína. Tem as mesmas propriedades físico-químicas da mistura racêmica, mas com diferenças na interação com os receptores biológicos, principalmente com os do miocárdio, o que explicaria sua menor cardiotoxicidade<sup>33</sup>.



**Figura 12 – Fórmula da levobupivacaína**

Os efeitos tóxicos dos AL podem se manifestar de várias formas. Podem ser por reações de hipersensibilidade ou alérgicas, reações ou lesões localizadas no sítio de administração e reações sistêmicas por ocorrência de níveis plasmáticos elevados<sup>34</sup>.

As reações alérgicas ou de hipersensibilidade, geralmente, estão associadas aos agentes do tipo éster devido à presença do PABA, conhecido alérgeno, no entanto, felizmente, essas reações são raras<sup>35</sup>.

Os agentes AL podem apresentar efeitos tóxicos locais às células do sistema nervoso quando administrados em determinadas concentrações. Os sinais podem variar desde neuropatia transitória até a síndrome da cauda eqüina<sup>36</sup>.

Devido à injeção intravascular inadvertida por ocasião de algum bloqueio periférico, uma anestesia peridural ou ainda por reabsorção a partir do local de injeção, pode haver a passagem de doses elevadas de anestésicos locais para a corrente sanguínea levando à toxicidade sistêmica. Neste caso pode haver a formação de metemoglobina por alguns agentes como a prilocaína conforme anteriormente descrito, ou ainda repercussões no sistema nervoso central (SNC) e aparelho cardiovascular<sup>37</sup>.

Os sinais e sintomas da toxicidade sistêmica por AL variam de acordo com os níveis plasmáticos atingidos. Numa intoxicação leve os primeiros sinais a serem reconhecidos podem ser: agitação, alteração do estado mental, alterações visuais, alterações da fala, hipertensão e taquicardia. Em toxicidade moderada pode haver excitação do SNC, arritmias cardíacas, depressão da contratilidade do miocárdio e bloqueios da condução no coração. Já a toxicidade grave pode se manifestar como hipotensão, bradicardia, arritmias ventriculares e eventualmente colapso cardiovascular<sup>38</sup>.

De maneira geral, o SNC é mais suscetível às reações tóxicas que o aparelho cardiovascular. Assim, o limiar plasmático capaz de desencadear efeitos adversos no SNC é menor que para o aparelho cardiovascular. As alterações do SNC são preliminarmente resultado do bloqueio das vias inibitórias e,

posteriormente, do conjunto das vias nervosas centrais. Os efeitos neurológicos da intoxicação por AL variam desde paresias peri-bucais, alterações visuais até convulsões tônico-clônicas, podendo estas serem acompanhadas de hipotensão e apnéia<sup>39</sup>.

Os agentes AL apresentam também uma ação depressora do aparelho cardiovascular. Isso pode ser atribuído ao fato dessas drogas bloquearem os canais de Na<sup>+</sup> do coração. Sabe-se que pequenas doses até apresentam efeito anti-arrítmico, porém doses maciças causam comprometimento da condução e do automatismo cardíaco. O sistema de condução, sob o efeito bloqueador dos AL, sofre um aumento dos circuitos de reentrada predispondo ao desenvolvimento de arritmias ventriculares malignas e se essas se mostrarem como taquicardia ou fibrilação podem ser refratárias ao tratamento convencional<sup>40</sup>. Com a inibição da condução dos nodos sinoatrial e atrioventricular ocorre prolongamento do espaço PR, alargamento do complexo QRS gerando assim, bloqueios atrioventriculares de graus variados<sup>41</sup>.

A despeito do desenvolvimento de novas drogas com efeitos tóxicos menos pronunciados, o aparecimento de eventos tóxicos ainda é fato presente na prática clínica anestesiológica. Assim, tornou-se necessário a busca por antídotos e alternativas eficientes para o tratamento das intoxicações por agentes AL. Com esse foco, em 1998, Weinberg e cols.<sup>42</sup> propuseram e demonstraram que as emulsões lipídicas intravenosas (ELI), usadas em nutrição parenteral desde 1961, exerciam algum efeito no combate a cardiotoxicidade dos anestésicos locais podendo aumentar em até 50% a dose letal de alguns desses agentes. Autores como Roseblatt e cols.<sup>43</sup> e ainda Litz e cols.<sup>44</sup>, em 2006, foram os primeiros a reportarem o uso bem sucedido de ELI no tratamento de parada cardíaca por intoxicação de AL, quando a reanimação convencional havia falhado. A partir daí, vários casos bem sucedidos vêm sendo relatados sobre a utilização das ELI para o tratamento dessas intoxicações<sup>45,46</sup>.

As ELI propostas como tratamento para a intoxicação por AL são já há algum tempo, utilizadas em nutrição parenteral. O uso dessas soluções com baixa

relação fosfolípido/triglicerídeo é recomendado e deve compor a nutrição parenteral usual para prevenir a depleção de ácidos graxos essenciais, diminuir o risco de hiperglicemia e prevenir a esteatose hepática. Essas formulações lipídicas podem suprir de 25 a 40% da demanda energética parenteral não-protéica<sup>47</sup>.

A nutrição parenteral começou a ser utilizada clinicamente a partir dos anos 60. No entanto, sua iniciação passa pela descoberta muito anterior da circulação sanguínea em 1628 por William Harvey, como veículo para o uso intravenoso de injeções e infusões<sup>48</sup>. Posteriormente, Christopher Wren publicou estudos onde utilizava vinho, cerveja e opiáceos por via intravenosa em cães, observando similares efeitos inebriantes destas substâncias quando as mesmas eram administradas oralmente em seres humanos<sup>49</sup>. Outro marco para o desenvolvimento das infusões intravenosas ocorreu durante uma epidemia de cólera, entre 1831 e 1832, quando Latta, um médico escocês, infundiu água e sais em um paciente que, rapidamente, recuperou-se e sobreviveu<sup>50</sup>. Edward Hodder, em 1873, utilizou infusão de gordura na forma de leite para tratar três pacientes com cólera; desses, dois recuperaram-se totalmente, o terceiro foi a óbito e o autor atribuiu tal fato à infusão insuficiente de leite<sup>51</sup>! Devido à manifestação de muitos efeitos adversos com a infusão de leite em pacientes, Hodder foi extremamente criticado por outros autores. Esta terapia acabou sendo abandonada e concluiu-se que a gordura não modificada não poderia ser administrada por via intravenosa. Em 1924, Mattas fez a primeira infusão contínua de glicose<sup>52</sup> e alguns anos depois Zimmerman<sup>53</sup>. Em 1968, Dudrick e cols., inspirados 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 essenciais<sup>54</sup>.

Estudiosos japoneses e americanos desenvolveram e testaram muitas emulsões lipídicas entre os anos de 1920 e 1960, buscando obter uma emulsão segura. Entretanto, devido aos sérios efeitos colaterais apresentados como febre, calafrios, vômitos, náuseas e, por vezes, hipotensão e hipóxia, estas emulsões foram abandonadas<sup>48</sup>, deixando apenas a infusão de glicose como fonte de energia. Arvid Wrentlind, em 1961, desenvolveu a primeira emulsão lipídica não



tóxica, denominada *Intralipid*; ela continha na sua formulação óleo de soja e gema de ovo<sup>55</sup>. Pelo desenvolvimento desta emulsão, Wrentlind é considerado, até hoje, o “pai” da nutrição parenteral.

Nos últimos 30 anos as emulsões lipídicas utilizadas para nutrição parenteral têm sido constituídas, basicamente, de óleo de soja que contém triglicerídeos de cadeia longa. Entretanto, o óleo de soja contém baixa quantidade de antioxidantes<sup>56</sup>, elevados níveis de ômega 6, ácidos graxos poliinsaturados, principalmente o ácido linoléico, cuja presença desse último em excesso, está associada à indesejáveis efeitos imunológicos e antiinflamatórios<sup>57</sup>. Com isso, tornou-se recomendável a substituição de uma parte do óleo de soja por outros lipídios de cadeia média como o óleo de oliva ou de peixe, isoladamente ou em combinação<sup>58</sup>.

Também teve grande significado o estudo de Studley que demonstrou que pacientes com perda de peso corporal acima de 20% antes de cirurgia de úlcera péptica crônica apresentavam 33% de mortalidade no pós-operatório<sup>59</sup>. Tal evidência se prestou para, atualmente, considerar-se indicação para suporte nutricional os pacientes que tenham perda corporal acima de 10%.

O uso das ELI como alternativa terapêutica à intoxicação por AL parece ter alcançado a recomendação das sociedades médicas de Anestesiologia<sup>2, 60</sup>. Ainda vale lembrar que as emulsões lipídicas têm outras aplicações na anestesiologia já há algum tempo: o hipnótico *propofol*, por exemplo, há mais de 25 anos utilizado na prática clínica, tem como veículo de sua solução um agente lipídico<sup>61</sup>.

Até pouco tempo, o único método reconhecidamente efetivo no tratamento das paradas cardíacas refratárias causadas pela intoxicação por anestésicos locais era o *by-pass* cardiopulmonar. Não fica difícil imaginar a dificuldade da aplicação dessa metodologia na prática clínica diária<sup>62</sup>. Face a isso, o emprego e interesse das ELI tem sido demonstrado tanto em modelos animais quanto em humanos, mesmo nos casos de intoxicações por inúmeras outras drogas, como por exemplo os antidepressivos cíclicos, bloqueadores de canais de cálcio,  $\beta$ -bloqueadores, barbitúricos entre outros<sup>63</sup>.

Três hipóteses foram propostas para explicar a ação das ELI sobre os fenômenos decorrentes da intoxicação por AL: a primeira e mais aceita é a da criação/expansão de uma fase lipídica plasmática que, através de um mecanismo de quelação das moléculas lipossolúveis dos AL, as fixaria diminuindo a concentração da porção livre, tornando-as assim indisponíveis para os tecidos, reduzindo, por conseguinte, a toxicidade; essa tese também é conhecida como “*lipid sink*”<sup>64,65</sup> cuja tradução literal poderia ser “naufrágio ou seqüestro nos lípidos”. Este esquema está baseado em três constatações: a rapidez da recuperação funcional do tecido cardíaco após o uso de ELI é importante e condiz com um fenômeno físico; os AL são fixados *in vitro* pelos lipídios e isso tanto mais quanto maior for sua lipossolubilidade e, por fim, em preparação de coração isolado submetido a concentrações tóxicas de AL, os lipídios aceleram a eliminação desses agentes<sup>65</sup>. O segundo mecanismo de ação se fundamenta na noção de inibição do transporte de ácidos graxos no interior da membrana mitocondrial – efeito produzido pelos AL; a hipótese aventada seria que as ELI se opusessem a essa redução da principal fonte de energia do miocárdio<sup>66,67</sup>. O terceiro e último mecanismo tem origem na constatação que as ELI apresentam efeito inotrópico positivo em coração isolado e antagonizam a depressão miocárdica da bupivacaína em níveis lipídicos inferiores aos necessários para reduzir a sua concentração aquosa e isso se faria pelo aumento dos níveis de  $Ca^{++}$  intracelular<sup>67</sup>. Assim, vias fisiológicas, metabólicas ou inotrópicas podem todas contribuir para antagonizar a toxicidade dos AL.

As diferentes ELI disponíveis no mercado distinguem-se entre si pela quantidade e tipo de ácidos graxos em sua composição<sup>68</sup>. Também podem ser diferentes quanto à natureza e fonte dos lipídios que as compõem. As mais correntes são as à base de lipídios de soja com triglicérides de cadeia longa. Outras além do óleo de soja incorporam ainda óleo de coco como fonte de triglicérides de cadeia média. E mais recentemente, foram incorporadas ao mercado soluções que, além dessas duas fontes de triglicérides contém ainda óleo de oliva e óleo de peixe. Cada uma delas tem seu interesse clínico específico, mas, naturalmente, as indicações na nutrição parenteral dessas

soluções específicas não é o escopo desse trabalho. No entanto, no que tange o seu uso para tratamento das intoxicações por AL alguns relatos interessantes surgiram. As emulsões com triglicérides de cadeia longa, segundo alguns autores, mostraram-se 2,5 mais eficazes<sup>69</sup> do que as incorporando triglicérides de cadeia média, outros as julgam igualmente eficientes<sup>70</sup> e há ainda quem tenha encontrado mais recentemente melhor resultado com as segundas<sup>71</sup>.

Baseado nessas evidências vislumbrou-se a possibilidade de investigação de meios terapêuticos para os quadros tóxicos causados por anestésicos locais, o que vem a ser o mote desse estudo.

**2 – OBJETIVO**

O objetivo deste estudo foi investigar, em suínos, os resultados do tratamento com duas emulsões lipídicas: uma com triglicérides de cadeia longa, outra com uma composição mista com triglicérides de cadeia longa e cadeia média na proporção de 50/50, comparando os com os obtidos com um agente neutro.

### **3 - MÉTODO**

Esse estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais do Instituto de Biologia da Universidade estadual de Campinas em conformidade com o Conselho para Organização Internacional das Ciências Médicas e o código de ética para experimentação animal. Recebeu o certificado de aprovação com o protocolo nº 2.336-1 em 21 de fevereiro de 2011.

Foram utilizados 30 suínos da raça Large-white pesando entre 20 e 25 Kg que foram submetidos a jejum sólido durante a noite com livre acesso a água. Na manhã do estudo os animais foram pesados e tiveram sua área de superfície corporal calculada através da fórmula<sup>72</sup>:  $SC (m^2) = (9 \times \text{peso em gramas}^{2/3}) \times 10^{-4}$  e o resultado inserido no sistema operacional do monitor AS/3 Engstron® para posterior cálculo dos índices hemodinâmicos. Posteriormente foi feita punção venosa na orelha e realizada a indução da anestesia com Tiopental Sódico a 2,5% na dose de 25 mg/Kg. Foram em seguida submetidos à intubação orotraqueal e mantidos em ventilação controlada mecânica em circuito de reinalação parcial com volume respiratório de 15 ml/Kg e a frequência respiratória ajustada para obtenção de uma  $PCO_2$  entre 32 – 34 mmHg na capnometria. Uma mistura de ar e  $O_2$  foi utilizada para manter a saturação de  $O_2$  da hemoglobina acima de 97%, medida com oxímetro de pulso posicionado na língua do animal. Também foi instalado um eletrocardiograma em derivação similar a DII para monitorização da eletrofisiologia cardíaca. A anestesia foi mantida com isoflurano adicionado ao sistema através de um fluxo adicional de  $O_2$  de 1 litro mantendo-se uma fração expirada de 1% desse agente inalatório durante todo o experimento. Foi feita anestesia local com 5 ml de lidocaína sem vasoconstritor na porção interna do membro pélvico direito para posterior dissecação e cateterização da artéria femoral para medida da pressão arterial contínua e da veia femoral para introdução do cateter Swan-Ganz 7F com alocação na artéria pulmonar por verificação do aspecto morfológico da curva obtida no monitor. As seguintes variáveis foram medidas: débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), pressão da artéria pulmonar média (PAPm) e pressão capilar pulmonar (PCP). O monitor, por sua vez, utilizando fórmulas hemodinâmicas<sup>73</sup>, calculou o índice cardíaco (IC), o volume sistólico (VS) e índice sistólico (IS), a resistência

vascular sistêmica (RVS) e seu índice (IRVS), resistência vascular pulmonar (RVP) e seu índice (IRVP), o trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (TSVE) e seu índice (ITSVE), trabalho sistólico do ventrículo direito (TSVD) e seu índice (ITSVD).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

Após 30 minutos de repouso e estabilização, foram realizadas as medidas hemodinâmicas padrão de repouso ( $M_0$ ) e na seqüência foi aplicado, por via intravenosa, 7 mg/Kg de ropivacaína a 0,5% com o intuito de produzir uma intoxicação cardiovascular. Um minuto mais tarde foram tomadas novas medidas hemodinâmicas ( $M_1$ ). Os animais foram então aleatoriamente divididos em 3 grupos. No primeiro grupo, foi administrado imediatamente após  $M_1$  4 ml/Kg de solução salina 0,9% por via endovenosa (Grupo CTRL). No segundo grupo, foi administrado imediatamente após  $M_1$  4 ml/Kg de solução lipídica contendo triglicerídeos de cadeia longa por via endovenosa (Grupo LCT). E no terceiro grupo, foi administrado de 4 ml/Kg de solução lipídica composta de triglicerídeos de cadeia longa e média na proporção de 50/50 também por via endovenosa (Grupo MCT). Novas medidas hemodinâmicas foram realizadas aos 5, 10, 15, 20 e 30 minutos após intoxicação ( $M_5$  a  $M_{30}$  respectivamente). As soluções lipídicas utilizadas nesse estudo foram as de óleo de soja purificado contendo triglicérides de cadeia longa numa solução a 20% e de óleo de soja purificado com triglicérides de cadeia longa associado com óleo de coco com triglicérides de cadeia média na proporção de 50/50 também numa solução a 20%. Essas soluções têm pH entre 6,8 e 8,8 e uma osmolaridade de 272 mOsm.

Ao término do estudo os animais foram sacrificados com 10 ml de solução de cloreto de potássio a 19,1%, por via intravenosa, ainda sob efeito da anestesia.

Para comparar as variáveis numéricas entre os 3 grupos no tempo basal foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Para comparar as medidas longitudinais entre os grupos e os tempos 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 para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja,  $p < 0,05$ .

## 4 - RESULTADOS

#### 4.1 - Comparação dos dados hemodinâmicos

A tabela 1 mostra o grau de significância dos parâmetros hemodinâmicos aferidos durante este estudo nos grupos **CTRL**, **LCT** e **MCT**.

**Tabela 1.** Resultados das ANOVAs para medidas repetidas para comparação das variáveis entre grupos e avaliações.

Variáveis*	Comparação entre Grupos (CTRL, LCT e MCT)	Comparação entre Momentos (0, 1, 5, 10, 15, 20 e 30 min.)	Interação Grupos X Tempos
PAM	<b>p&lt;0,001</b> <sup>a</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>a</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>a</sup>
FC	p=0,065	<b>p&lt;0,001</b> <sup>b</sup>	<b>p=0,020</b> <sup>b</sup>
PVC	p=0,085	<b>p&lt;0,001</b> <sup>c</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>c</sup>
PAPm	<b>p&lt;0,001</b> <sup>d</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>d</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>d</sup>
PCP	p=0,448	<b>p&lt;0,001</b> <sup>e</sup>	<b>p=0,035</b> <sup>e</sup>
DC	p=0,450	<b>p&lt;0,001</b> <sup>f</sup>	p=0,129
IC	p=0,376	<b>p&lt;0,001</b> <sup>g</sup>	p=0,106
VS	<b>p=0,003</b> <sup>h</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>h</sup>	<b>p=0,039</b> <sup>h</sup>
IS	<b>p=0,004</b> <sup>i</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>i</sup>	p=0,194
RVS	<b>p&lt;0,001</b> <sup>j</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>j</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>j</sup>
IRVS	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k</sup>
RVP	<b>p&lt;0,001</b> <sup>l</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>l</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>l</sup>
IRVP	<b>p&lt;0,001</b> <sup>m</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>m</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>m</sup>
TSVE	<b>p=0,434</b>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>n</sup>	<b>p=0,628</b>
ITSVE	p=0,502	<b>p&lt;0,001</b> <sup>o</sup>	p=0,541
TSVD	<b>p&lt;0,001</b> <sup>p</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>p</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>p</sup>
ITSVD	<b>p&lt;0,001</b> <sup>q</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>q</sup>	<b>p&lt;0,001</b> <sup>q</sup>

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

(b) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL≠LCT em 10, CTRL≠MCT em 1, 5 e 10; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30)); LCT (0 ≠ (1, 30), 10≠15, 15≠20); MCT (nenhuma diferença significativa).

(c) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): LCT≠MCT em 15 e 30, CTRL≠MCT em 5, 10 e 15; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 20≠30); LCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 5≠10, 10≠15); MCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 5≠10, 10≠15, 15≠20).

(d) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL≠LCT em 5, 10, 15 e 20, CTRL≠MCT em 5, 10, 15, 20 e 30, LCT≠MCT em 20 e 30; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30)); LCT (0 ≠ (5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 15≠20, 20≠30); MCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 15≠20).

(e) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): nenhuma diferença significativa; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 5≠10, 10≠15, 20≠30); LCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 20≠30); MCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 10≠15, 20≠30).

(f) Diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): nenhuma diferença significativa; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 5≠10, 15≠20, 20≠30); LCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5); MCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 20≠30).

(g) Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 5≠10, 15≠20, 20≠30); LCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5); MCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 20≠30).

(h) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL≠LCT em 10, CTRL≠MCT em 5, 10, 15, 20 e 30; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15), 5≠10, 15≠20, 20≠30); LCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20), 10≠15, 20≠30); MCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 20≠30).

(i) Diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL≠LCT em 10, CTRL≠MCT em 5, 10, 15, 20 e 30; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15), 1≠5, 15≠20, 20≠30); LCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20), 10≠15, 20≠30); MCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 20≠30).

(j) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL≠LCT em 5, 10, 15, 20 e 30, CTRL≠MCT em 5, 10, 15, 20 e 30; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (10, 15), 15≠20, 20≠30); LCT (0 ≠ (5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 5≠10, 10≠15, 20≠30); MCT (0 ≠ (5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 5≠10).

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

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

(m) Efeito significativo da interação Grupo X Tempo: diferenças significativas entre grupos (teste de Tukey): CTRL≠LCT em 5, 10, 15 e 20, CTRL≠MCT em 5, 10, 15, 20 e 30, LCT≠MCT em 5, 15, 20 e 30; diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5), 1≠5); LCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 10≠15, 20≠30); MCT (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5).

(n) Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 5≠10, 15≠20); LCT (0≠1, 1≠5, 10≠15); MCT (0≠(1, 5), 1≠5).

(o) Diferenças significativas entre tempos (teste de contraste): CTRL (0 ≠ (1, 5, 10, 15, 20, 30), 1≠5, 5≠10, 15≠20); LCT (0≠1, 1≠5, 10≠15); MCT (0≠(1, 5), 1≠5, 5≠10).

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

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

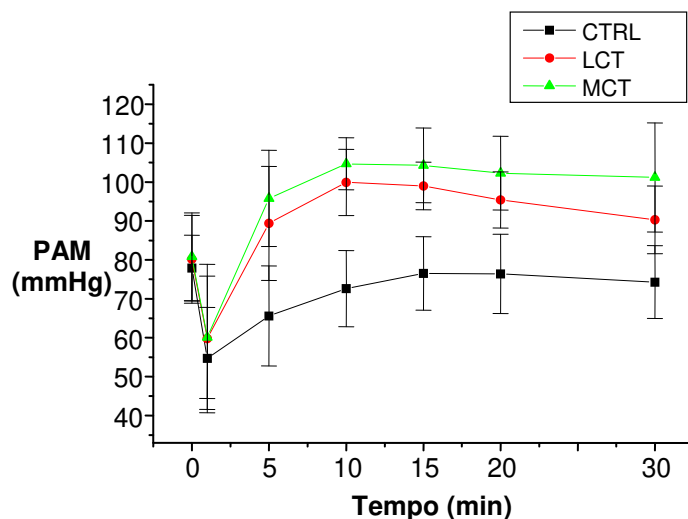
A tabela a seguir mostra as médias e os desvios padrão (DP) do peso e área de superfície corporal (SC) nos grupos estudados. Não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos para essas variáveis ( $p=0,537$ ).

**Tabela 2.** Distribuição das variáveis Peso e Superfície Corpórea (SC) dos grupos.

Grupo	Peso ± DP (Kg)	SC ± DP (m <sup>2</sup> )
CTRL	21,60 ± 1,45	0,65 ± 0,03
LCT	22,00± 1,20	0,66 ± 0,02
MCT	22,00 ± 1,27	0,66 ± 0,03

### 4.1.1 - Pressão Arterial Média (PAM)

Após a intoxicação, os três grupos apresentaram queda significativa dos valores da PAM mostrando que  $M_1$  foi menor que  $M_0$ . Após o tratamento, todos tiveram aumento da PAM. O grupo CTRL mostrou recuperação dos valores após o tratamento a partir de  $M_{10}$  na comparação com  $M_0$ . Esse grupo mostrou ainda que  $M_5$  foi maior que  $M_1$  e que  $M_{10}$  foi superior a  $M_5$ . No grupo LCT também, os valores de  $M_{10}$  até  $M_{30}$  se mostraram superiores aos de  $M_0$ ; nele observou-se ainda que  $M_{10}$  foi superior a  $M_5$ , que  $M_{20}$  foi menor que  $M_{15}$  e  $M_{30}$  inferior a  $M_{20}$  de forma significativa. Já no grupo MCT, os valores de  $M_5$  a  $M_{30}$  foram maiores que os de  $M_0$  e  $M_{10}$  foi superior a  $M_5$  ( $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos, LCT foi significativamente superior a CTRL desde  $M_5$  e até  $M_{30}$ . O grupo MCT apresentou valores estatisticamente maiores que os do grupo CTRL desde  $M_5$  até  $M_{30}$  ( $p < 0,001$ ). Entre LCT e MCT não se observou diferença significativa.



**Gráfico 1. Pressão Arterial Média (mmHg)**

**TABELA 3. Pressão Arterial Média (mmHg)**

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	77,90±8,43	54,70±13,10	65,60±12,83	72,60±9,78	76,50±9,44	76,40±10,17	74,30±9,38
<b>LCT</b>	80,20±11,28	59,80±19,07	84,90±14,67	99,90±8,52	99,00±6,13	95,40±7,21	90,30±8,69
<b>MCT</b>	80,8±11,27	60,1±15,71	95,8±12,39	104,7±6,65	104,3±9,59	102,3±9,50	101,2±14,03

#### 4.1.2 - Frequência Cardíaca (FC)

A tabela 4 e o gráfico 2 mostram que após a intoxicação, com exceção do grupo MCT, os outros dois apresentaram queda na FC em comparação a  $M_0$ . No grupo CTRL essa queda se manteve até  $M_{30}$ . No grupo LCT houve recuperação dos valores em relação a  $M_0$  a partir de  $M_5$  e até  $M_{20}$  ( $p < 0,001$ ). Já o grupo MCT não mostrou alterações significativas durante todo o experimento. Na comparação entre os grupos, LCT foi superior a CTRL em  $M_{10}$ . O grupo MCT mostrou valores estatisticamente maiores que os do CTRL em  $M_1$ ,  $M_5$  e  $M_{10}$  ( $p = 0,02$ ). Não houve diferenças entre LCT e MCT.

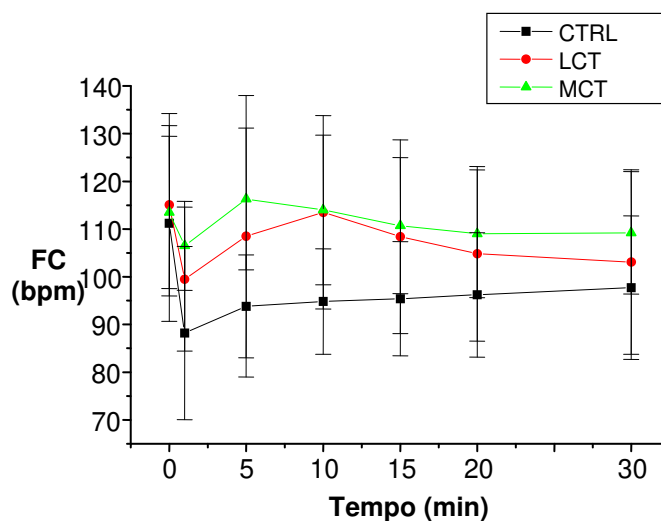


Gráfico 2. Frequência Cardíaca (bpm)

TABELA 4. Frequência Cardíaca (bpm)

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	111,2±20,51	88,2±18,16	93,8±10,77	94,8±11,02	95,4±11,98	96,2±13,03	97,7±15,03
<b>LCT</b>	115,1±19,10	99,5±15,09	108,5±29,50	113,5±20,27	108,4±20,29	104,8±18,29	103,1±19,35
<b>MCT</b>	113,5±15,97	106,5±9,34	116,3±14,86	114±15,68	110,7±14,25	109±13,40	109,2±12,85

### 4.1.3 - Pressão Venosa Central (PVC)

A tabela 5 e o gráfico 3 mostram o comportamento da PVC durante o período estudado. Na comparação entre os tempos em cada grupo, CTRL mostrou de  $M_1$  a  $M_{30}$  valores estatisticamente superiores a  $M_0$ . No grupo LCT os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  foram significativamente maiores que  $M_0$ . Ainda nesse grupo observou-se que  $M_5$  foi significativamente superior a  $M_1$ , que  $M_5$  foi estatisticamente superior a  $M_{10}$  e  $M_{10}$  superior ao de  $M_{15}$ . O grupo MCT também mostrou que os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  foram maiores que  $M_0$  ( $p < 0,001$ ); revelou ainda que  $M_5$  foi maior que  $M_1$ ,  $M_{10}$  menor que  $M_5$ ,  $M_{15}$  menor que  $M_{10}$  e  $M_{20}$  inferior a  $M_{15}$ . Na comparação entre os grupos MCT mostrou valores significativamente maiores que os de LCT nos momentos  $M_{15}$  e  $M_{30}$ . O grupo MCT também mostrou valores estatisticamente maiores que o grupo CTRL nos momentos  $M_5$ ,  $M_{10}$  e  $M_{15}$ . ( $p < 0,001$ ).

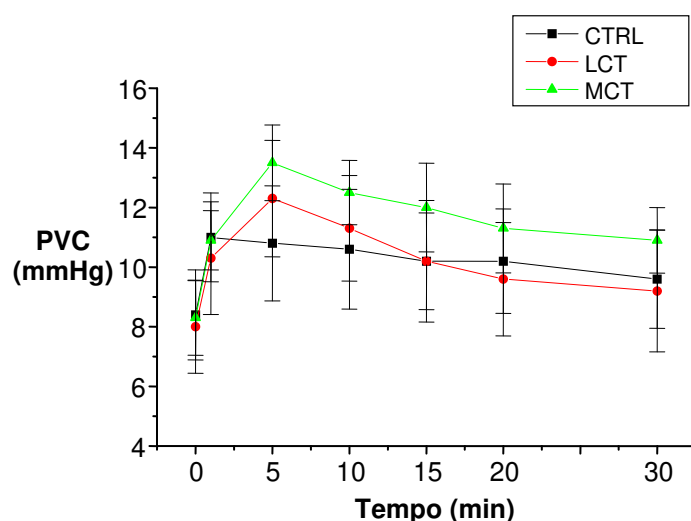


Gráfico 3. Pressão Venosa Central (mmHg)

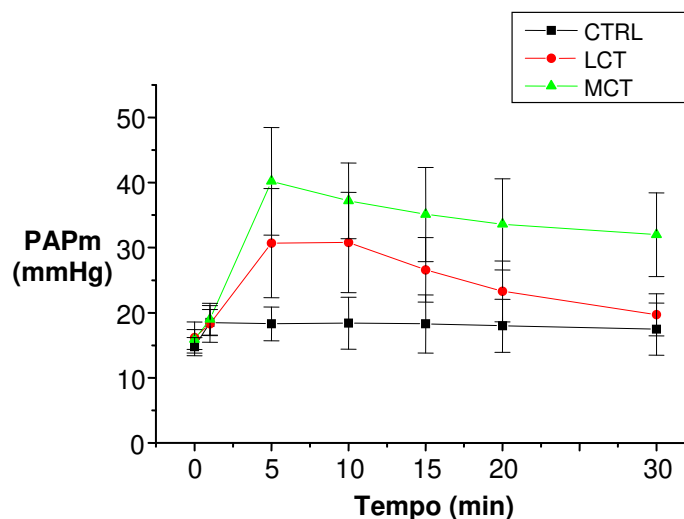
TABELA 5. Pressão Venosa Central (mmHg)

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	8,4±1,51	11±1,49	10,8±1,93	10,6±2,01	10,2±1,62	10,2±1,75	9,6±1,65
<b>LCT</b>	8±1,56	10,3±1,89	12,3±1,95	11,3±1,77	10,2±2,04	9,6±1,90	9,2±2,04
<b>MCT</b>	8,3±1,25	10,9±0,99	13,5±1,27	12,5±1,08	12±1,49	11,3±1,49	10,9±1,10



#### 4.1.4 - Pressão da Artéria Pulmonar Média (PAPm)

Como mostra a tabela 6 e o gráfico 4 a seguir, na comparação entre os grupos não se observou diferença significativa entre  $M_0$  e  $M_1$ . Na comparação entre os tempos dentro de cada grupo o CTRL revelou valores de  $M_5$  a  $M_{30}$  maiores que  $M_0$ . O mesmo foi observado no grupo LCT, porém, nesse grupo ainda  $M_5$  se mostrou significativamente maior que  $M_1$ ,  $M_{15}$  maior que  $M_{20}$  e  $M_{20}$  maior que  $M_{30}$ . No grupo MCT também os valores de  $M_5$  a  $M_{30}$  se revelaram estatisticamente maiores que  $M_0$ . Além disso,  $M_5$  foi superior a  $M_1$  e  $M_{20}$  superior a  $M_{30}$  ( $p < 0,001$ ). Após o tratamento da intoxicação o grupo LCT mostrou valores significativamente maiores que os do grupo CTRL de  $M_5$  a  $M_{20}$ . Também o grupo MCT mostrou valores estatisticamente maiores que os do CTRL de  $M_5$  a  $M_{30}$ . MCT se mostrou significativamente superior em  $M_{20}$  e  $M_{30}$  com relação ao LCT. ( $p < 0,001$ ).



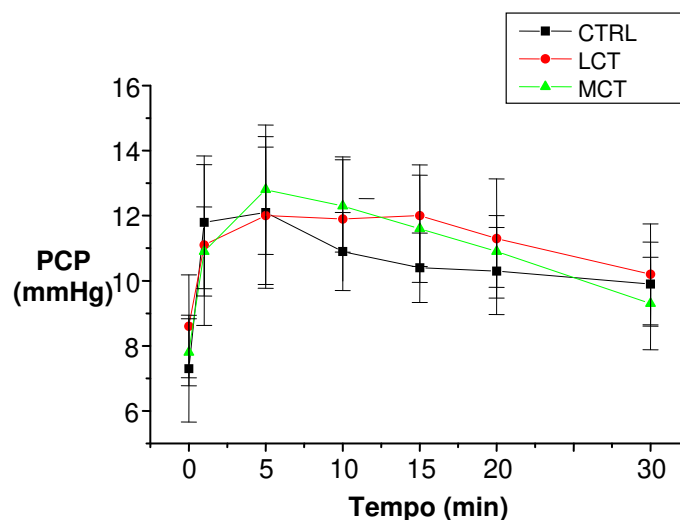
**Gráfico 4. Pressão da Artéria Pulmonar média (mmHg)**

**TABELA 6. Pressão da Artéria Pulmonar Média (mmHg)**

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	14,8±1,40	18,5±2,01	18,3±2,58	18,4±3,98	18,3±4,47	18±4,08	17,5±4,01
<b>LCT</b>	16,2±2,39	18,3±2,83	30,7±8,38	30,8±7,70	26,6±4,97	23,3±4,67	19,7±3,23
<b>MCT</b>	15,9±1,52	19±2,45	40,2±8,26	37,2±5,81	35,1±7,23	33,6±7,00	32±6,45

#### 4.1.5 - Pressão Capilar Pulmonar (PCP)

Os resultados obtidos da PCP são mostrados a seguir na tabela 7 e no gráfico 5. Na comparação entre os tempos em cada grupo verificou-se que em CTRL os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  foram estatisticamente superiores a  $M_0$ . Esse grupo mostrou ainda que  $M_5$  foi superior a  $M_{10}$ , este superior a  $M_{15}$  e  $M_{20}$  maior que  $M_{30}$ . O grupo LCT mostrou os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  significativamente superiores a  $M_0$ ; mostrou ainda que  $M_{20}$  foi superior a  $M_{30}$ . Já no grupo MCT os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  se mostraram estatisticamente maiores que o de  $M_0$ , e que ainda  $M_5$  foi superior a  $M_{10}$ ,  $M_{10}$  maior que  $M_{15}$  e  $M_{20}$  superior a  $M_{30}$  ( $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos não se observou diferença significativa durante o estudo ( $p = 0,448$ ).



**Gráfico 5. Pressão Capilar Pulmonar (mmHg)**

**TABELA 7. Pressão Capilar Pulmonar (mmHg)**

	$T_0$	$T_1$	$T_5$	$T_{10}$	$T_{15}$	$T_{20}$	$T_{30}$
<b>CTRL</b>	7,3±1,64	11,8±2,04	12,1±2,33	10,9±1,20	10,4±1,07	10,3±1,34	9,9±1,29
<b>LCT</b>	8,6±1,58	11,1±2,47	12±2,11	11,9±1,91	12±1,56	11,3±1,83	10,2±1,55
<b>MCT</b>	7,8±1,03	10,9±1,37	12,8±1,99	12,3±1,42	11,6±1,65	10,9±1,10	9,3±1,42

#### 4.1.6 - Débito Cardíaco (DC)

O gráfico 6 e a tabela 8 demonstram os resultados encontrados durante o estudo para o débito cardíaco. Após a intoxicação, os três grupos mostraram diminuição significativa dos valores do DC ( $M_1$ ) e os valores se mantiveram significativamente menores que o de  $M_0$  até o final da avaliação ( $M_{30}$ ) nos três grupos estudados ( $p < 0,001$ ). No grupo MCT o valor de  $M_{30}$  foi significativamente maior que o de  $M_{20}$ . Não houve diferenças significativas entre os três grupos ( $p = 0,45$ ).

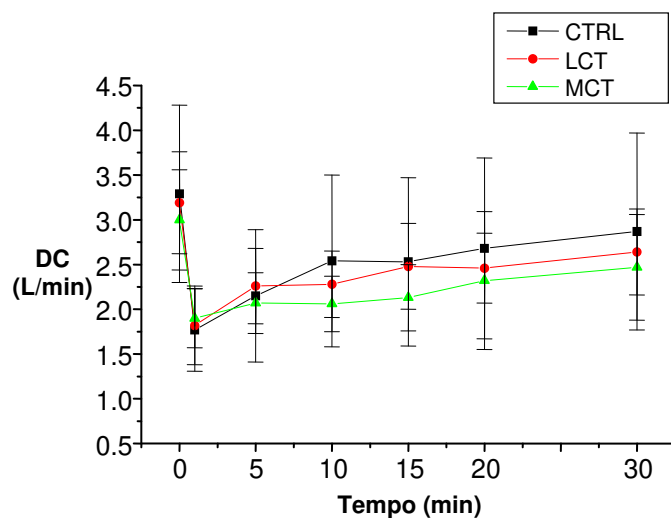


Gráfico 6. Débito Cardíaco (L/min)

TABELA 8. Débito Cardíaco (L/min)

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	3,29 ± 0,99	1,77 ± 0,46	2,15 ± 0,74	2,54 ± 0,96	2,53 ± 0,94	2,68 ± 1,01	2,87 ± 1,10
<b>LCT</b>	3,19 ± 0,57	1,82 ± 0,44	2,26 ± 0,42	2,28 ± 0,37	2,48 ± 0,48	2,46 ± 0,39	2,64 ± 0,48
<b>MCT</b>	3,00 ± 0,56	1,90 ± 0,33	2,07 ± 0,34	2,06 ± 0,31	2,13 ± 0,37	2,32 ± 0,77	2,47 ± 0,59

#### 4.1.7 - Índice Cardíaco (IC)

O gráfico 7 e a tabela 9 demonstram os resultados de IC neste estudo. Durante todo o experimento não se observou diferenças significativas entre os grupos ( $p=0,376$ ). Porém, houve algumas diferenças entre os tempos dentro de cada grupo ( $p<0,001$ ). Em CTRL os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  se mostraram significativamente menores que o de  $M_0$ ; nesse ainda observou-se que  $M_5$  foi significativamente maior que  $M_1$ ,  $M_{10}$  foi maior que  $M_5$ ,  $M_{20}$  maior que  $M_{15}$  e  $M_{30}$  maior que  $M_{20}$ . No grupo LCT também os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  se revelaram estatisticamente menores que os de  $M_0$  e que também  $M_5$  foi significativamente maior que  $M_1$ . Já o grupo MCT mostrou que os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  foram menores que os de  $M_0$  e que  $M_{30}$  foi maior que  $M_{20}$  ( $p<0,001$ ).

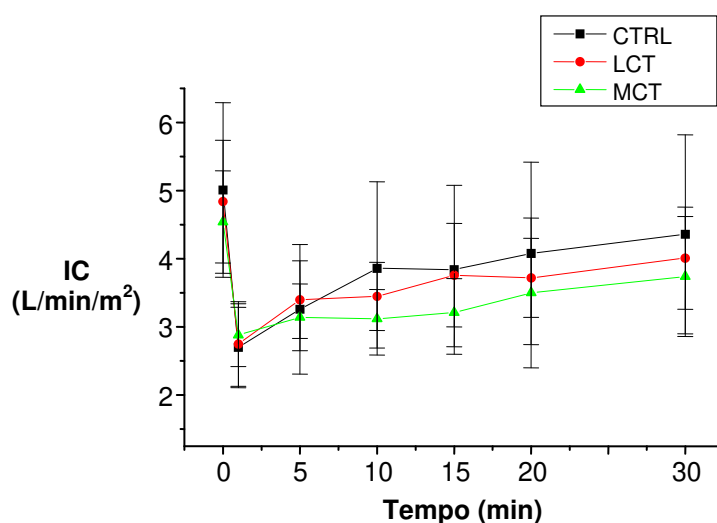


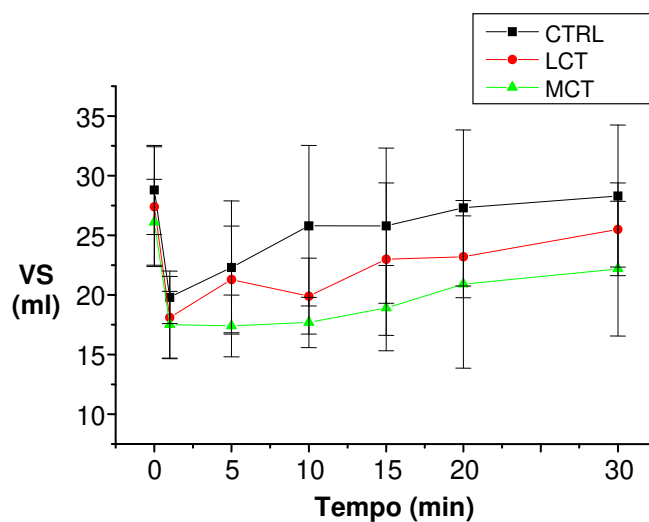
Gráfico 7. Índice Cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>)

TABELA 9. Índice Cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>)

	<b>M<sub>0</sub></b>	<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>5</sub></b>	<b>M<sub>10</sub></b>	<b>M<sub>15</sub></b>	<b>M<sub>20</sub></b>	<b>M<sub>30</sub></b>
<b>CTRL</b>	5,01±1,28	2,7±0,59	3,26±0,95	3,86±1,27	3,84±1,24	4,08±1,34	4,36±1,46
<b>LCT</b>	4,84±0,90	2,75±0,62	3,4±0,57	3,45±0,50	3,76±0,76	3,72±0,58	4,01±0,75
<b>MCT</b>	4,54±0,75	2,88±0,46	3,14±0,49	3,12±0,43	3,21±0,50	3,5±1,10	3,74±0,88

#### 4.1.8 - Volume Sistólico (VS)

Os valores para o VS encontrados durante o estudo são mostrados no gráfico 8 juntamente com a tabela 10. Avaliando-se os tempos notou-se queda significativa nos três grupos após intoxicação ( $M_1$ ). No grupo CTRL a queda se estendeu até  $M_{15}$ . Ainda nesse grupo,  $M_{10}$  se mostrou maior que  $M_5$ ,  $M_{20}$  maior que  $M_{15}$  e  $M_{30}$  maior que  $M_{20}$ . No grupo LCT a queda se estendeu até  $M_{20}$ . Também nesse grupo os valores de  $M_{15}$  foram maiores que os de  $M_{10}$  e os de  $M_{30}$  maiores que os de  $M_{20}$ . Já no grupo MCT a queda após a intoxicação se estendeu até  $M_{30}$  e apenas os valores de  $M_{30}$  foram maiores que os de  $M_{20}$  ( $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos CTRL mostrou valores significativamente maiores que o LCT em  $M_{10}$  e que MCT de  $M_5$  a  $M_{30}$  ( $p = 0,003$ ).



**Gráfico 8. Volume Sistólico (ml)**

**TABELA 10. Volume Sistólico (ml)**

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	28,80 ± 3,74	19,80 ± 2,20	22,30 ± 5,58	25,80 ± 6,73	25,80 ± 6,51	27,30 ± 6,55	28,30 ± 5,95
<b>LCT</b>	27,40 ± 5,02	18,10 ± 3,45	21,30 ± 4,47	19,90 ± 3,18	23,00 ± 6,39	23,20 ± 3,43	25,50 ± 3,89
<b>MCT</b>	26,10 ± 3,60	17,50 ± 2,80	17,40 ± 2,59	17,70 ± 2,11	18,90 ± 3,57	20,90 ± 7,03	22,20 ± 5,65

#### 4.1.9 - Índice Sistólico (IS)

A intoxicação produziu queda estatisticamente significativa nos valores do IS nos três grupos estudados. No grupo CTRL houve recuperação somente a partir de M<sub>20</sub>; nele ainda M<sub>5</sub> foi maior que M<sub>1</sub>, M<sub>20</sub> maior que M<sub>15</sub> e M<sub>30</sub> maior que M<sub>20</sub> revelando tendência crescente dos valores (p<0,001). Em LCT a recuperação se deu somente em M<sub>30</sub> mostrando também tendência crescente dos valores verificada pelos valores de M<sub>15</sub> maiores que os de M<sub>10</sub> e M<sub>30</sub> maiores que os de M<sub>20</sub>. Com o grupo MCT não se observou recuperação dos valores após a intoxicação durante o período estudado sendo verificado apenas que os valores de M<sub>30</sub> foram significativamente maiores que os de M<sub>20</sub> (p<0,001). Na comparação entre os grupos o CTRL mostrou valores estatisticamente superiores a LCT apenas em M<sub>10</sub> e a MCT de M<sub>5</sub> a M<sub>30</sub>. Não houve diferenças entre LCT e MCT (p=0,194).

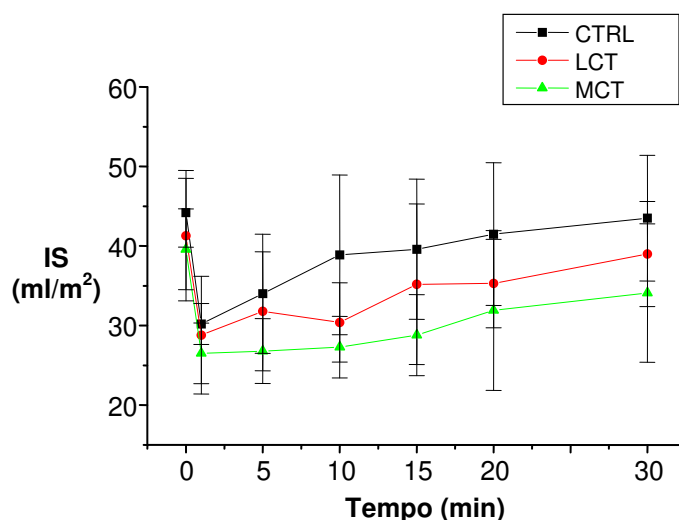


Gráfico 9. Índice Sistólico (ml/m<sup>2</sup>)

TABELA 11. Índice Sistólico (ml/m<sup>2</sup>)

	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>10</sub>	M <sub>15</sub>	M <sub>20</sub>	M <sub>30</sub>
<b>CTRL</b>	44,20 ± 4,32	30,20 ± 2,57	34,00 ± 7,50	38,90 ± 10	39,60 ± 8,81	41,50 ± 8,98	43,50 ± 7,89
<b>LCT</b>	41,30 ± 8,19	28,80 ± 7,39	31,80 ± 7,48	30,40 ± 4,99	35,20 ± 10,1	35,30 ± 5,56	39,00 ± 6,60
<b>MCT</b>	39,60 ± 5,08	26,50 ± 3,81	26,80 ± 4,08	27,30 ± 3,86	28,80 ± 5,09	31,90 ± 10,1	34,10 ± 8,71

#### 4.1.10 - Resistência Vascular Sistêmica (RVS)

A tabela 12 e o gráfico 10 mostram os dados encontrados para a RVS durante o período avaliado no estudo. O grupo CTRL teve os valores de  $M_{10}$  a  $M_{15}$  maiores que os do repouso ( $M_0$ ). Teve ainda  $M_{15}$  maior que  $M_{20}$  e  $M_{20}$  maior que  $M_{30}$ . No grupo LCT desde  $M_5$  até  $M_{30}$  os valores foram significativamente maiores que os do repouso e ainda  $M_5$  maior que  $M_1$ ,  $M_{10}$  superior a  $M_5$  e  $M_{15}$ ,  $M_{20}$  maior que  $M_{30}$ . Já o grupo MCT teve os valores de  $M_5$  a  $M_{30}$  superiores ao de repouso. Mostrou também que  $M_5$  foi maior que  $M_1$  e que  $M_{10}$  foi superior a  $M_5$  ( $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos, LCT e MCT foram maiores que o CTRL de  $M_5$  a  $M_{30}$  ( $p < 0,001$ ).

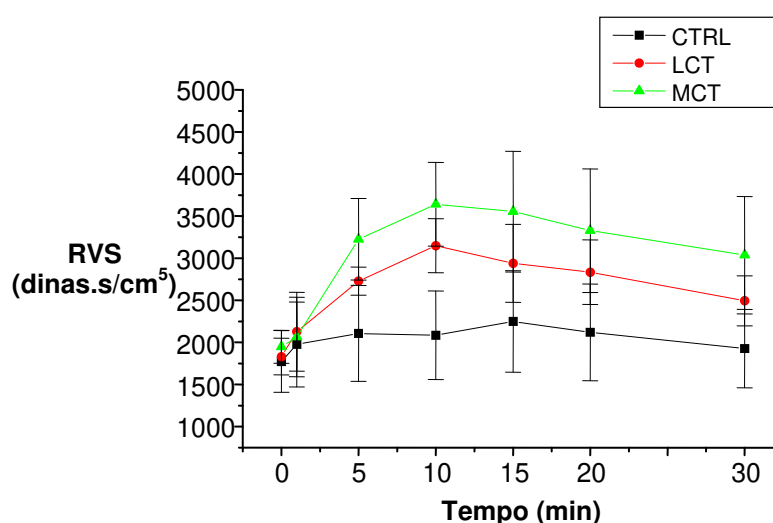


Gráfico 10. Resistência Vascular Sistêmica (dinas.s/cm<sup>5</sup>)

TABELA 12. Resistência Vascular Sistêmica (dinas.s/cm<sup>5</sup>)

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	1774 ± 366	1977 ± 504	2107 ± 570	2085 ± 526	2250 ± 603	2121 ± 574	1927 ± 465
<b>LCT</b>	1832 ± 218	2128 ± 468	2729 ± 167	3148 ± 320	2940 ± 464	2834 ± 384	2494 ± 298
<b>MCT</b>	1948 ± 196	2066 ± 473	3226 ± 483	3640 ± 497	3554 ± 717	3327 ± 735	3036 ± 697

#### 4.1.11 - Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)

Os resultados obtidos para o IRVS estão expressos no gráfico 11 e tabela 13. O grupo MCT teve valores maiores em M<sub>5</sub> com relação ao grupo LCT. Após o tratamento o grupo CTRL teve aumento do IRVS de M<sub>10</sub> a M<sub>20</sub> em relação a M<sub>0</sub>. Ainda nesse grupo se observou que M<sub>15</sub> foi maior que M<sub>20</sub> e M<sub>20</sub> maior que M<sub>30</sub>. O grupo LCT revelou que os valores de M<sub>5</sub> a M<sub>30</sub> foram maiores que os de M<sub>0</sub>. Também nesse grupo, M<sub>5</sub> se mostrou maior que M<sub>1</sub>, M<sub>10</sub> maior que M<sub>5</sub> e M<sub>15</sub> e M<sub>20</sub> maior que M<sub>30</sub>. No grupo MCT os valores de M<sub>5</sub> a M<sub>30</sub> foram estatisticamente maiores que os de M<sub>0</sub>. Também se verificou que M<sub>5</sub> foi maior que M<sub>1</sub> e que M<sub>10</sub> foi significativamente maior que M<sub>5</sub> (p<0,001). Na comparação entre os grupos não houve diferença entre os estudados em M<sub>0</sub> e M<sub>1</sub>. O grupo CTRL revelou valores significativamente menores que o grupo LCT de M<sub>5</sub> a M<sub>30</sub>. e menores que MCT de M<sub>5</sub> a M<sub>30</sub>; LCT foi inferior a MCT em M<sub>5</sub> (p<0,001).

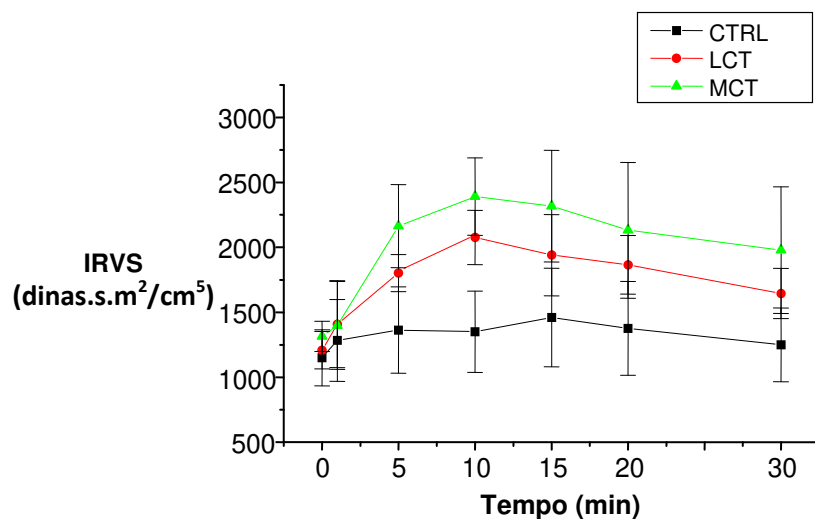


Gráfico 11. Índice da Resistência Vascular Sistêmica (dinas.s.m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>)

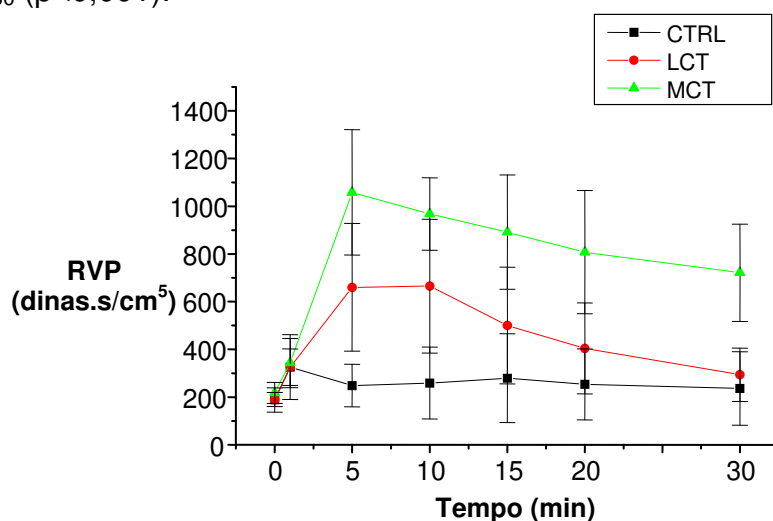
TABELA 13. Índice da Resistência Vascular Sistêmica (dinas.s.m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>)

	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>10</sub>	M <sub>15</sub>	M <sub>20</sub>	M <sub>30</sub>
<b>CTRL</b>	1150 ± 216	1284 ± 314	1363 ± 333	1351 ± 313	1460 ± 379	1376 ± 360	1249 ± 285
<b>LCT</b>	1209 ± 144	1409 ± 334	1802 ± 143	2076 ± 209	1941 ± 312	1866 ± 226	1645 ± 193
<b>MCT</b>	1315 ± 116	1399 ± 338	2163 ± 320	2391 ± 298	2317 ± 430	2132 ± 523	1978 ± 488



#### 4.1.12 - Resistência Vascular Pulmonar (RVP)

Após o período de intoxicação ( $M_1$ ) houve aumento significativo dos valores da RVP nos três grupos. No grupo CTRL o aumento se estendeu somente até  $M_5$  sendo ainda que  $M_1$  foi maior que  $M_5$  e  $M_{15}$  maior que  $M_{20}$  ( $p < 0,001$ ). Já no grupo LCT o aumento da RVP após  $M_1$  se estendeu até  $M_{30}$ , mostrando ainda que  $M_5$  foi maior que  $M_1$ , que  $M_{10}$  foi superior a  $M_{15}$  e  $M_{20}$  maior que  $M_{30}$ . O grupo MCT também mostrou os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  maiores que os do repouso revelando ainda que  $M_5$  foi maior que  $M_1$  ( $p < 0,001$ ). Entre os grupos, CTRL foi significativamente menor que LCT de  $M_5$  a  $M_{20}$ , CTRL menor que MCT de  $M_5$  a  $M_{30}$  e LCT menor que MCT em  $M_5$  e de  $M_{15}$  a  $M_{30}$  ( $p < 0,001$ ).



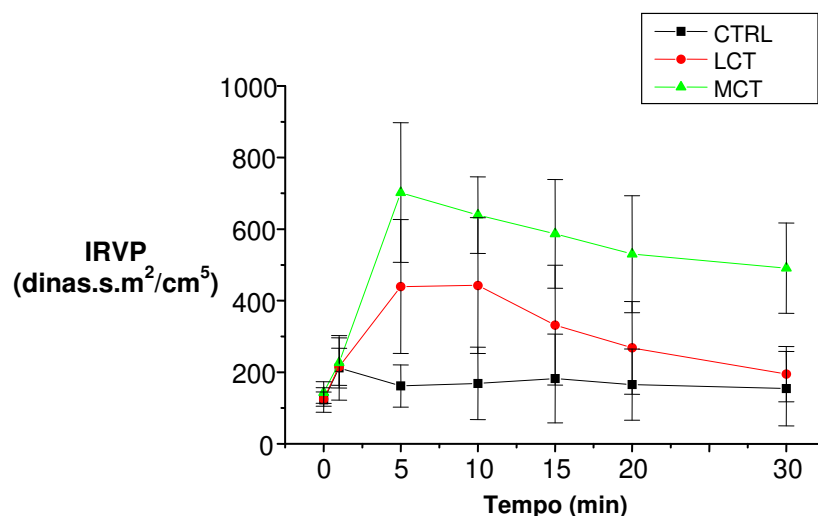
**Gráfico 12. Resistência Vascular Pulmonar (dinas.s/cm<sup>5</sup>)**

**TABELA 14. Resistência Vascular Pulmonar (dinas.s/cm<sup>5</sup>)**

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	188 ± 51	326 ± 136	248 ± 89	259 ± 151	279 ± 186	254 ± 149	236 ± 154
<b>LCT</b>	190 ± 29	326 ± 76	660 ± 268	665 ± 280	500 ± 254	404 ± 190	294 ± 111
<b>MCT</b>	218 ± 44	343 ± 103	1058 ± 263	968 ± 152	892 ± 239	807 ± 258	721 ± 204

#### 4.1.13 - Índice da Resistência Vascular Pulmonar (IRVP)

Na avaliação entre os tempos em cada grupo houve aumento significativo do IRVP após a intoxicação nos três grupos avaliados. Em CTRL  $M_1$  foi maior que  $M_5$  e os valores retornaram a semelhantes a  $M_0$  a partir de  $M_{10}$ . No grupo LCT os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  foram estatisticamente superiores aos de  $M_0$ ; além disso, nesse grupo pode-se observar que  $M_5$  foi maior que  $M_1$ ,  $M_{10}$  superior a  $M_{15}$  e  $M_{20}$  maior que  $M_{30}$ . Já no grupo MCT os valores de  $M_1$  a  $M_{30}$  se mostraram significativamente maiores que os de  $M_0$ ; nesse grupo ainda  $M_5$  foi maior que  $M_1$  ( $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos, CTRL mostrou valores estatisticamente menores que LCT de  $M_5$  a  $M_{20}$  e menores que MCT de  $M_5$  a  $M_{30}$ . O grupo LCT mostrou valores estatisticamente inferiores aos de MCT em  $M_5$  e de  $M_{15}$  a  $M_{30}$  ( $p < 0,001$ ).

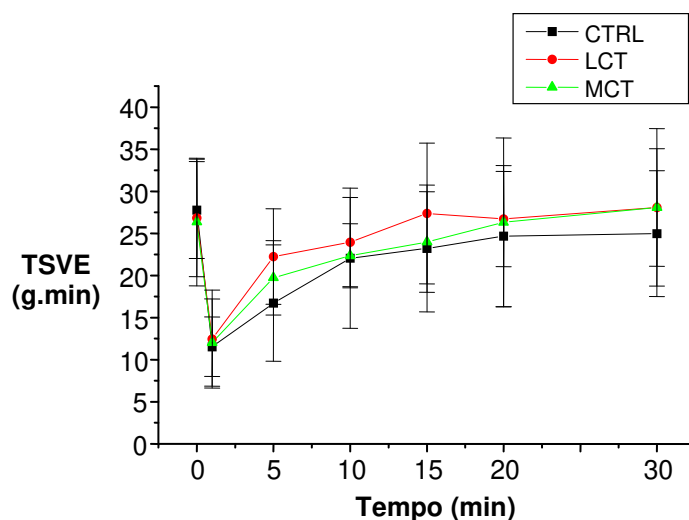


**Gráfico 13. Índice da Resistência Vascular Pulmonar (dinas.s.m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>)**

TABELA 15. Índice da resistência Vascular Pulmonar (dinas.s.m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> )							
	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	123 ± 34	212 ± 90	162 ± 59	169 ± 101	182 ± 124	165 ± 100	154 ± 104
<b>LCT</b>	125 ± 20	215 ± 52	440 ± 187	442 ± 190	332 ± 198	268 ± 129	195 ± 77
<b>MCT</b>	143 ± 30	226 ± 70	702 ± 195	639 ± 107	587 ± 152	530 ± 163	491 ± 126

#### 4.1.14 - Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (TSVE)

Houve queda dos valores do TSVE após a intoxicação ( $M_1$ ) em comparação ao repouso ( $M_0$ ) nos três grupos estudados. No grupo CTRL os valores se mantiveram significativamente menores que os do repouso até  $M_{30}$ ; ainda nesse grupo o valor médio de  $M_5$  se mostrou maior que  $M_1$ ,  $M_{10}$  maior que  $M_5$  e  $M_{20}$  maior que  $M_{15}$  mostrando tendência de aumento ( $p < 0,001$ ). No grupo LCT houve recuperação da queda do TSVE a partir de  $M_5$ ; nesse grupo ainda,  $M_5$  se mostrou significativamente superior a  $M_1$  e  $M_{15}$  superior a  $M_{10}$ . Já no grupo MCT a recuperação se deu a partir de  $M_{10}$  e ainda  $M_5$  se mostrou estatisticamente superior a  $M_1$  ( $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos não houve diferenças estatísticas significativas ( $p = 0.434$ ).



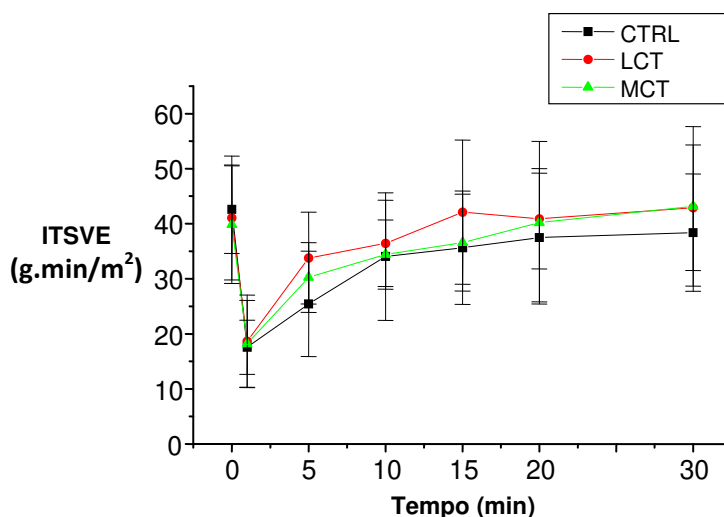
**Gráfico 14. Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (g.min)**

**TABELA 16 . Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (g.min)**

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	27,78 ± 5,76	11,54 ± 3,53	16,72 ± 6,92	22,05 ± 8,33	23,23 ± 7,54	24,67 ± 8,38	24,97 ± 7,47
<b>LCT</b>	26,84 ± 6,99	12,46 ± 5,82	22,25 ± 5,68	23,97 ± 5,31	27,37 ± 8,36	26,71 ± 5,66	28,09 ± 6,99
<b>MCT</b>	26,36 ± 7,58	12,03 ± 5,18	19,72 ± 4,42	22,35 ± 3,80	23,99 ± 5,98	26,31 ± 10	28,09 ± 9,35

#### 4.1.15 - Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (ITSVE)

No gráfico 15 e na tabela 17 são mostrados os valores encontrados para o ITSVE. Para esse parâmetro hemodinâmico não foi observada diferença significativa entre os grupos ( $p=0,502$ ). Houve queda significativa e uniforme do ITSVE após a intoxicação nos grupos estudados. Dentro do grupo CTRL a queda se manteve até  $M_{30}$ . Também nesse grupo,  $M_5$  se mostrou significativamente maior que  $M_1$ ,  $M_{10}$  superior a  $M_5$  e  $M_{20}$  maior que  $M_{15}$ . No grupo LCT houve recuperação dos valores a partir de  $M_5$ . Além disso,  $M_5$  foi maior que  $M_1$  e  $M_{15}$  superior a  $M_{10}$ . No grupo MCT, a recuperação se deu a partir de  $M_{10}$ . Também  $M_5$  se mostrou menor que  $M_0$ ,  $M_5$  superior a  $M_1$  e  $M_{10}$  maior que  $M_5$  ( $p<0,001$ ).



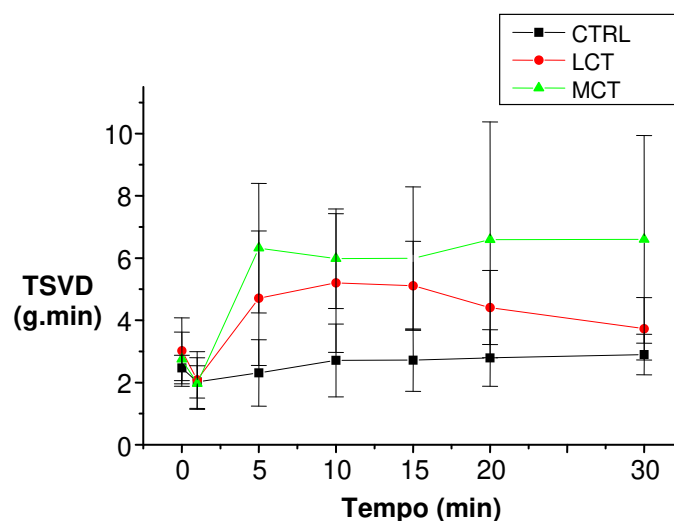
**Gráfico 15. Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (g.min/m<sup>2</sup>)**

**TABELA 17. Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo (g.min/m<sup>2</sup>)**

	<b>M<sub>0</sub></b>	<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>5</sub></b>	<b>M<sub>10</sub></b>	<b>M<sub>15</sub></b>	<b>M<sub>20</sub></b>	<b>M<sub>30</sub></b>
<b>CTRL</b>	42,65±8,04	17,56±4,91	25,46±9,58	34,05±11,59	35,64±10,29	37,48±11,69	38,4±10,65
<b>LCT</b>	41,05±11,24	18,64±8,41	33,76±8,33	36,44±7,84	42,11±13,12	40,91±9,12	42,92±11,41
<b>MCT</b>	39,85±10,67	18,21±7,88	30,24±6,33	34,41±6,30	36,57±8,80	40,2±14,76	43,15±14,47

#### 4.1.16 - Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (TSVD)

Os resultados do TSVD encontrados no estudo são apresentados no gráfico 16 e tabela 18 a seguir. Em CTRL  $M_1$  foi inferior a  $M_0$  e  $M_{10}$  foi superior a  $M_5$ ; em LCT somente  $M_{10}$  e  $M_{15}$  foram superiores a  $M_0$ ,  $M_5$  foi superior a  $M_1$  e  $M_{30}$  inferior a  $M_{20}$ . Em MCT  $M_1$  foi inferior a  $M_0$ , mas todos os demais superiores ao valor de repouso além de  $M_5$  ser significativamente superior a  $M_1$  ( $p < 0,001$ ). Os valores de CTRL foram inferiores aos de LCT de  $M_5$  a  $M_{20}$ , aos de MCT de  $M_5$  a  $M_{30}$  e MCT foi superior a LCT em  $M_{30}$  ( $p < 0,001$ ).



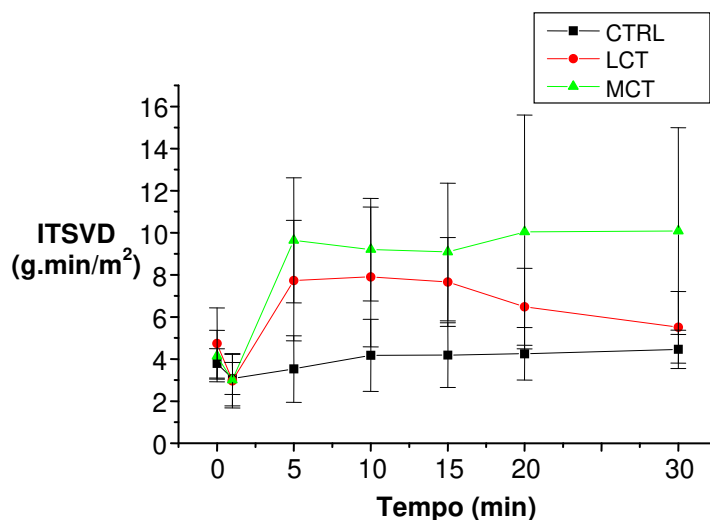
**Gráfico 16. Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (g.min)**

**TABELA 18. Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (g.min)**

	$M_0$	$M_1$	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_{20}$	$M_{30}$
<b>CTRL</b>	2,47 ± 0,41	2,02 ± 0,52	2,31 ± 1,07	2,71 ± 1,17	2,72 ± 1,00	2,79 ± 0,91	2,90 ± 0,65
<b>LCT</b>	3,02 ± 1,06	2,08 ± 0,91	4,71 ± 2,16	5,20 ± 2,23	5,11 ± 1,43	4,41 ± 1,19	3,73 ± 1,00
<b>MCT</b>	2,75 ± 0,87	1,97 ± 0,83	6,32 ± 2,08	5,98 ± 1,60	5,99 ± 2,30	6,59 ± 3,79	6,60 ± 3,34

#### 4.1.17 - Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (ITSVD)

Os resultados obtidos para o ITSVD são apresentados no gráfico 17 e tabela 19. Na avaliação dos tempos em cada grupo, em CTRL houve queda significativa dos valores após a intoxicação e a recuperação ocorreu a partir de M<sub>5</sub> sendo ainda M<sub>5</sub> inferior a M<sub>10</sub>. No grupo LCT também houve queda em M<sub>1</sub> e a recuperação se deu a partir de M<sub>5</sub>. Também nesse grupo M<sub>5</sub> se revelou estatisticamente superior a M<sub>1</sub> e M<sub>20</sub> maior que M<sub>30</sub>. O grupo MCT revelou queda em M<sub>1</sub> e os valores de M<sub>5</sub> a M<sub>30</sub> foram estatisticamente superiores ao de M<sub>0</sub>. Ainda nesse grupo, M<sub>5</sub> foi maior que M<sub>1</sub> (p<0,001). Na comparação entre os grupos CTRL revelou valores significativamente inferiores aos de LCT de M<sub>5</sub> a M<sub>20</sub> e aos de MCT de M<sub>5</sub> a M<sub>30</sub>. Ainda foi possível observar que os valores de M<sub>30</sub> do grupo MCT foram significativamente maiores que os do grupo LCT (p<0,001).



**Gráfico 17. Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (g.min/m<sup>2</sup>)**

**TABELA 19. Índice do Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito (g.min/m<sup>2</sup>)**

	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>5</sub>	M <sub>10</sub>	M <sub>15</sub>	M <sub>20</sub>	M <sub>30</sub>
<b>CTRL</b>	3,8±0,70	3,08±0,76	3,53±1,58	4,18±1,71	4,19±1,53	4,25±1,25	4,46±0,91
<b>LCT</b>	4,74±1,69	2,97±1,29	7,73±2,86	7,9±3,32	7,66±2,11	6,48±1,83	5,51±1,70
<b>MCT</b>	4,14±1,22	3,00±1,22	9,64±2,97	9,2±2,44	9,09±3,27	10,04±5,55	10,08±4,91

## 5- DISCUSSÃO

Os agentes anestésicos locais (AL) são largamente utilizados na prática clínica anestesiológica e seus efeitos tóxicos cardiovasculares já são bem conhecidos e temidos. As emulsões lipídicas intravenosas foram propostas como agentes antagonistas aos efeitos tóxicos desses agentes<sup>74,75</sup> e várias apresentações vêm sendo sugeridas para esse uso. As emulsões lipídicas são tradicionalmente utilizadas na nutrição parenteral em pacientes cuja forma natural de assimilação de nutrientes não é possível. Existem várias formulações disponíveis no mercado que já foram utilizadas como antagonistas nas intoxicações por anestésicos locais<sup>76</sup> e estas se diferenciam pela quantidade e o tipo de lipídio em sua composição.

A anestesia locorregional teve grandes avanços nos últimos anos, novas drogas foram sintetizadas, novos meios de localização dos troncos nervosos foram postos em evidência e já fazem parte da clínica de maneira a melhorar a qualidade do procedimento e diminuir as doses necessárias nos bloqueios. Tal não impediu totalmente a ocorrência de efeitos adversos e complicações, assim procurou-se uma terapia mais específica para os casos de injeções intravasculares acidentais de grandes doses; nessa ótica surgiram as emulsões lipídicas.

Em nosso estudo, as soluções lipídicas permitiram uma melhor recuperação da pressão arterial sistêmica, verificada pelo melhor desempenho da PAM nos grupos LCT e MCT. No entanto, a recuperação da PAM pode ser atribuída, em grande parte ao forte aumento da RVS e seu índice uma vez que o DC e o IC não mostraram recuperação após o quadro de intoxicação e tratamento. A intoxicação, por si só, foi responsável por produzir o aumento das resistências vasculares. Apesar disso, os grupos tratados com emulsões lipídicas mostraram aumento significativo dessas em comparação ao grupo CTRL, mostrando seu forte potencial em produzir tal alteração, tanto na circulação sistêmica quanto pulmonar. As emulsões lipídicas aqui utilizadas, não se mostraram capazes de produzir recuperação no volume sistólico e seu índice, mostrando ainda que o grupo CTRL teve valores superiores para esse parâmetro em relação aos outros dois grupos. O



VS é um parâmetro hemodinâmico constituinte do DC, o que vem demonstrar o baixo efeito das soluções lipídicas estudadas nessa variável.

Também Li e cols.<sup>77</sup> observaram que, após produzirem parada cardíaca em ratos com bupivacaína, os animais tratados com lipídios de cadeia longa tiveram maior sobrevivência que os tratados com lipídios contendo triglicérides de cadeia longa/média. Além disso, também, os animais tratados somente com triglicérides de cadeia longa tiveram níveis menores de anestésicos locais no tecido cardíaco e no plasma. Eles concluíram também favoravelmente pelo uso das soluções com triglicérides de cadeias longas.

Na avaliação dos parâmetros hemodinâmicos durante o estudo, pôde-se observar que os grupos não revelaram diferenças significativas durante as medidas de repouso. Após a intoxicação, os parâmetros hemodinâmicos, de uma forma geral, se alteraram com relação ao seu desempenho de maneira estatisticamente uniforme. A PAM do grupo CTRL se recuperou a partir de M<sub>10</sub> e apesar dos valores dos outros dois grupos se mostrarem significativamente maiores de M<sub>5</sub> até M<sub>30</sub>, os dados desses grupos não revelam superioridade clínica. O IRVS aumentou de forma significativa nos três grupos após o tratamento, mas de forma mais expressiva nos grupos LCT e MCT. Propõe-se então que esse tenha sido o fator causal do aumento da PAM após tratamento uma vez que, o IC – índice resultante do débito cardíaco – que também poderia contribuir para o aumento da PAM, revelou queda após a intoxicação sem manifestar recuperação importante após tratamento. Stojiljkovic e cols.<sup>78</sup> também constataram em pacientes humanos o aumento das pressões sistólica, diastólica e média além de aumento das resistências vasculares pulmonar e sistêmica quando utilizaram emulsões lipídicas. Também Bania e cols.<sup>79</sup> verificaram elevação da PAM em modelo animal com uso de emulsões lipídicas para tratamento de intoxicação grave com verapamil. De modo semelhante Umpierrez e cols.<sup>80</sup> também constataram que após sua utilização em infusão contínua em pacientes diabéticos do tipo 2 houve aumento da PAM. Ainda Gosmanov e cols.<sup>81</sup> puderam constatar o aumento PAM em pacientes obesos saudáveis após utilização de

lipídios sob forma intravenosa e oral. Já Kearney e cols.<sup>82</sup> concluíram que, após administração em homens saudáveis, houve aumento da PAM, no entanto, com diminuição da resistência vascular sistêmica.

Vale destacar que, se o motivo da recuperação da pressão arterial fosse apenas o aumento da resistência vascular e assim, a emulsão lipídica não exercesse então nenhum outro tipo de ação, dever-se-ia obter resultados semelhantes quando fossem utilizados vasoconstritores. Entretanto a terapia adrenérgica mostra-se menos eficaz face à parada cardíaca decorrente deste tipo de complicação e pode, inclusive, levar à grave edema pulmonar após o uso de epinefrina<sup>83</sup>. Weinberg estudou a parada cardíaca na intoxicação pela bupivacaína em ratos e relatou melhores resultados quando se utilizou emulsões lipídicas em comparação ao uso da epinefrina<sup>84</sup>; 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 lipídica<sup>85</sup>.

Apesar de alguns autores como Stehr e cols.<sup>86</sup> e Di Gregorio e cols.<sup>87</sup> proporem um efeito inotrópico positivo e melhora da função cardiovascular com o uso de emulsões lipídicas, os valores do IC não se recuperaram após a intoxicação nos três grupos, não apresentando, inclusive, diferença significativa entre eles. A ausência de melhora no IC corrobora com os resultados de Litonius e cols.<sup>88</sup> que estudando suínos intoxicados por mepivacaína e bupivacaína não observaram eficiência no tratamento. A frequência cardíaca também se mostrou refratária ao tratamento neste estudo, após queda por ocasião da intoxicação, somente o grupo LCT apresentou recuperação após M<sub>5</sub>.

Tanto a PAPm quanto a PCP tiveram aumento após a intoxicação e apresentaram valores de maior magnitude após o tratamento e até o final do experimento, traduzindo-se por aumento importante e significativo da RVP bem como seu índice. Alguns autores citam alterações como a hipertensão pulmonar sendo desencadeada pela administração de doses acima de 100mg/kg/h<sup>89-91</sup>, devido à embolismo gorduroso. Em nosso estudo, a dose administrada foi de 4

ml/kg de solução lipídica a 20%, portanto, uma dose de 800 mg/kg em *bolus*, o que poderia justificar os valores encontrados nesse estudo para os parâmetros supracitados. Ainda com a hipótese que as emulsões lipídicas podem afetar a função pulmonar, Venus e cols.<sup>92</sup> avaliando pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda, verificaram que os pacientes tiveram a função pulmonar prejudicada e, tanto a PAPm quanto a PCP, se mostraram elevadas. Cave e Harvey<sup>63</sup> numa revisão sistemática afirmaram que há um potencial de geração ou exacerbação pelas emulsões lipídicas de lesão pulmonar aguda e que a literatura não apresenta dados uniformes, mas que, apesar disso, afirma a associação entre o uso de lipídios e tal fenômeno. O grupo MCT gerou valores significativamente maiores que os do grupo LCT após tratamento em alguns parâmetros hemodinâmicos que avaliam a circulação pulmonar como a PAPm, a RVP e IRVP. Tal fato pode, em suma, atribuir aos lipídios que contém triglicérides de cadeia média e média associados, um maior potencial de gerar hipertensão pulmonar.

Apesar da deterioração dos parâmetros hemodinâmicos após a intoxicação pôde-se perceber no grupo CTRL, que os mesmos mostraram tendência à recuperação ao longo do experimento. Sabe-se que a ropivacaína apresenta menor toxicidade cardiovascular que outros anestésicos locais como a bupivacaína, por exemplo<sup>23</sup>, no estudo de Melo e cols.<sup>93</sup> foi constatado que ambos os agentes – bupivacaína e ropivacaína – afetaram significativamente os parâmetros hemodinâmicos. No entanto, as alterações causadas pela ropivacaína foram de menor monta que as causados pela bupivacaína. Ainda, os parâmetros mais gravemente afetados pela ropivacaína recuperaram seus valores basais durante o período estudado. A ropivacaína apresenta menor peso molecular e menor lipossolubilidade o que, em tese, poderia deixa-la menos suscetível aos efeitos antagonistas de lipídeos. Também comparando o efeito do tratamento com emulsões lipídicas na intoxicação causada por anestésico local, Zausig e cols.<sup>94</sup> concluíram que a efetividade desse tratamento está diretamente relacionada à lipossolubilidade do anestésico em questão. Assim, nesse estudo, puderam verificar que as alterações causadas pela sobredose de bupivacaína tiveram

resposta efetiva ao tratamento com emulsões lipídicas, o que não se verificou com a ropivacaína e a mepivacaína.

A substituição do radical butil na molécula da bupivacaína pelo propil na da ropivacaína também é um fator de contribuição para diminuição da cardiotoxicidade. Tais características também podem explicar a discreta vantagem dos grupos tratados sobre o grupo CTRL. No estudo de Ohmura e cols.<sup>95</sup> pôde-se verificar que, na comparação com outros anestésicos locais (bupivacaína e levobupivacaína), a ropivacaína mostrou melhor resultado ao tratamento da intoxicação que os outros avaliados, mostrando maior tendência da ropivacaína à recuperação em caso de intoxicação.

Estes resultados *in-vivo* se contrapõem aos de Mazoit e cols.<sup>69</sup> que testando a capacidade tampão de duas soluções lipídicas comercialmente disponíveis na França verificaram *in-vitro* a solubilidade e a capacidade de ligação da ropivacaína e outros anestésicos locais concluindo que as soluções com triglicérides de cadeia longa seriam 2,5 vezes mais eficazes do que aquelas com composição mista (cadeia longa/média) e assim, em tese, entenderam que as primeiras deveriam ser de maior interesse nos casos de intoxicações por anestésicos locais. Neste estudo os dois grupos tratados se mostraram de forma semelhante em relação ao CTRL. Na comparação entre eles, com exceção de parâmetros da circulação pulmonar como a PAPm, RVP, IRVP, TSVD e ITSVD, as diferenças não foram significativas, não ficando, nesse estudo, evidenciado diferenças entre os dois tipos de soluções estudadas. Assim este estudo confirma os resultados de Candela e cols.<sup>70</sup> que entenderam serem ambos os tipos de soluções eficientes e é também contrário ao de Ruan e cols.<sup>71</sup> que também *in-vitro* observaram serem as soluções com triglicérides de cadeia média mais eficazes.

Em suma, os grupos LCT e MCT apresentaram alguns parâmetros hemodinâmicos com valores significativamente maiores, porém, nem sempre com importância clínica. A presença dos efeitos aqui levantados não deve ser ignorada. No entanto, a pesquisa para a busca de maiores informações na tentativa de se estabelecer um eficiente antídoto para intoxicação por AL deve ser estimulada. O

fato de algumas associações de anesthesiologistas pelo mundo considerarem o uso de infusão lipídica como primeira linha de tratamento em casos de suspeita de intoxicação por AL é ponto positivo que hoje corrobora sua utilização<sup>2</sup>. Todavia, mais estudos devem ser conduzidos para se estabelecer um nível maior de clareza com relação a esses agentes em alguns pontos como a resposta imunológica humoral e celular, comportamento dos tecidos diante das reações adversas, velocidade de infusão ideal, respostas dos parâmetros respiratórios, entre outras já que as doses propostas e as velocidades de infusão, sobretudo, são muito superiores às utilizadas com o fim para que essas soluções foram criadas.

**6 - CONCLUSÃO**

As emulsões lipídicas tiveram um papel significativo na recuperação da pressão arterial nos animais intoxicados pela ropivacaína, principalmente pelo aumento das resistências vasculares e seus índices, já que as performances cardíacas não foram significativamente alteradas quando comparadas com as da solução neutra. No conjunto dos dados estudados a solução lipídica com triglicérides de cadeia longa e média não proporcionou resultados significativamente diferentes que os da solução com somente triglicérides de cadeia longa, com exceção dos valores da circulação pulmonar onde seus resultados foram superiores. Estudos sobre o impacto das diferentes soluções lipídicas no conjunto do aparelho cardiovascular em animais ainda são necessários.

## **7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Brown DL, Ransom DM, Hall JÁ, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP – regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizures frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995;81:321-8.
2. Manavi MV – Lipid infusion as a treatment for local anesthetic toxicity: a literature review. *AANA J* 2010;78:69-78.
3. Auroy Y, Benhamou D, Barges L Ecoffey C, Falissard B, Mercier F, Bouaziz H, Samii K – Major complications of regional anesthesia in France. *Anesthesiology* 2002; 97: 1274-80.
4. Dyke C van, Byck R Cocaine. *Sci Am* 1982; 246: 128-41.
5. Calatayud J, Gonzáles A – History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003;98:1503-8.
6. Niemann A – Ueber eine neue organische Base in den Cocablättern. *Arch Pharm* 1860;153:129-55.
7. Moréno y Maïs T – Recherches chimiques et physiologiques sur l'Erythroxyllum coca du Pérou et la cocaine. Paris, Louis Leclerc Libraire-Editeur, 1868:76-9.
8. Marret E, Gentili M, Bonnet F – Moréno y Maïs: a missed rendez vous with local anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100:1321-2.
9. Anrep VK von – Ueber die physiologische wirkung des cocaïn. *E Pflüger Arch Geo Physiol* 1880;21:38-77.
10. Markel H – Über coca: Sigmund Freud, Carl Koller, and cocaine. *JAMA* 2011;305:1360-1.
11. dos Reis Jr. A - Sigmund Freud(1856-1939) and Karl Köller(1857-1944) and discovery of local anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59:244-57.

- 12.Köller C – On the use of cocaine for producing anesthesia on the eye. Lancet 1884;2:990-2.
- 13.Köller C – Historical notes on the beginning of local anesthesia. J Am Med Assoc 1928;90:1742-3.
- 14.Marx G – The first spinal anesthesia: who deserves the laurels. Regional Anesth 1994;19:429-30.
- 15.Braun H – Ueber einige neue örtliche anaesthetica (Stovain, Alypin, Novocain). Dtsch Méd wochenschr 1905;31:1667-71.
- 16.Catterall W, Mackie K – Anestésicos Locais. In Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 10<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, Mc Graw Hill, 2003, p. 279-92.
- 17.Mather LE, Chang DH-T – Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? Drugs 2001; 61:333-42.
- 18.Löfgren N, Lundquist B – Studies on local anaesthetics: II. Svenks Kem Tidskr 1946;58:206-17.
- 19.Bier AKG – Experiments in cocainization of the spinal cord, 1899. In: Faulconer A, Keys TE – Foundations of Anesthesiology, Springfield Ill, Charles C Thomas; 1965:854.
- 20.Ekenstam A, Egnér B, Ulfendahl LR, Dhungr KG, Oljelund O – Trials with carbocaine: a new local anaesthetic drug. Br J Anaesth 1956; 28:503-6.
- 21.Stoelting RK – Local anesthetics. In: Stoelting RK – Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, p. 158-81.

22. Chang DH-T, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL, Mather LE – Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001;132:649-58.
23. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J – Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
24. Albright GA – Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-7.
25. Åberg G – Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972;31:273-86.
26. McClure – Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996;76:300-7.
27. Negri P de, Ivani G, Tirri T, Pianno AC del – New local anesthetics for pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:289-92.
28. Ruetsch YA, Böni T e Borgeat A – From cocaine to ropivacaine: The history of anesthetic local drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2001;1:175-82.
29. Whiteside JB, Wildsmith JAW - Developments in local anaesthetic drugs - *Br J Anaesth* 2001;87:27-35.
30. McClellan KJ, Faulds D – Ropivacaine: an update of its use in regional anaesthesia. *Drugs* 2000;60:1065-93.
31. Owen MD, Dean LS – ropivacaine. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:325-6.

32. Hansen TG – Ropivacaine: a pharmacological review. *Expert Rev Neurother* 2004;4:781-91.
33. Mcleod GA, Burke D – Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001;56:331-41.
34. Bromage PB Allergy to local anaesthetics. *Anaesthesia* 1975;30:239-44.
35. Heavner JE Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:336-42.
36. Myers RR, Kalichman MW, Reisner LS et al. – Neurotoxicity of local anesthetics: altered Perineural permeability, edema and nerve fiber injury. *Anesthesiology* 1986;64:29-35.
37. Vaster FG, Eberhart LH, Coch T et al. – Risk Factors for prilocaine-induced methaemoglobinemia following peripheral regional anaesthesia. *EUR J Anaesthesiol* 2006;23:760-5.
38. Felice KL e Schumann HM – Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: A review of the literature. *J Med Toxicol* 2008;4:184-91.
39. Strichartz GR, Berde CB - Local anesthetics. In Miller RD – Miller's Anesthesia, 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, p. 573-603.
40. Covino BG – Pharmacology of anesthetics agents. *Br J Anaesth* 1986;58:701-16.
41. Groban L – Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:3-11.
42. 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.

43. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB - Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-18.
44. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T - Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid emulsion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
45. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ - Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106:1578–80.
46. Dix SK, Rosner GF, Nayar M, Harris JJ, Guglin ME, Winterfield JR, Xiong Z, Mudge GH Jr. - Intractable cardiac arrest due to lidocaine successfully resuscitated with lipid emulsion. *Crit Care Med* 2011;39:872-74.
47. Adolph M, Heller AR, Koch T, Koletzko B, Kreymann KG, Krohn K, Pscheidl E, Senkal M, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Lipid emulsions – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 6 *GMS Ger Med Sci.* 2009;7:Doc22.
48. Vinnars E, Wilmore D. History of parenteral nutrition - *JPEN* 2003;27:225-30.
49. Olderburg H - An account of method of conveying liquors immediately into the mass of the blood. *Bull NY Acad Med* 1939;15:624.
50. 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.
51. Hodder EM - Transfusion of milk in cholera. *Practitioner* 1873;10:14-6.
52. Matas R - The continued intravenous “drip”. *Ann Surg* 1924;5:643-61.

53. Zimmermann B: Intravenous tubing for parenteral therapy. *Science* 1945;101:567-8.
54. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE - Long-term total parenteral with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-42.
55. Hakansson I - Experience in long-term studies on nine intravenous fat emulsions in dogs. *Nutr Dieta* 1968;10:54-76.
56. Fürst P - New parenteral substrates in clinical nutrition. Part II. New substrates in lipid nutrition. *Eur J Clin Nutr* 1994;48: 681-691.
57. Adolph M - Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 1999;43:1-13.
58. 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.
59. Studley HO - Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936;106:458-60.
60. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL – ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-61.
61. 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.
62. Long WB, Rosenblum S, Grady IP – Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary by-pass. *Anesth Analg* 1999;69:403-6.

63. Cave G, Harvey M – Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009;16:815-24.
64. Harvey M – Bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009;11:467-9.
65. Aya AGM, Ripart J, Sebbane MA, de La Coussaye JE – Les émulsions lipidiques dans le traitement de la toxicité systémique des anesthésiques locaux: efficacité et limites. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29 :464-9.
66. Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F – La mitochondrie: rôle et implications en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:319-33.
67. Weinberg GL – Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008;106:1340-2.
68. Horie LM, Torrinhas RS, Nardi L, Waitzberg DL, Falcão MC – Lipídios em nutrição parenteral pediátrica. *Rev Brás Nutr Clin* 2007;22:249-55.
69. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D – Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-6.
70. Candela D, Louart G, Bousquet PJ, Muller L, Nguyen M, Boyer JC, Peray PA, Goret L, Ripart J, Lefrant JY, de La Coussaye JE – Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg* 2010;110:1473-9.
71. Ruan W, French D, Wong A, Drasner K, Wu AHB - A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum *in vitro* more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology* 2012;116:334-9.

72. Holt JP, Rhode EA, Kines H – Ventricular volumes and body weight in mammals. *Am J Physiol* 1968;212:704-15.
73. Reich DL, Kaplan JA – Hemodynamic monitoring. In: Kaplan JA – *Cardiac Anesthesia*, 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1993, p. 261-98.
74. 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.
75. 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.
76. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A *et al.* - Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106:1578–80.
77. Li Z, Xia Y, Dong X, Chen H, Xia F, Wang X, Dong H, Jin Z, Ding X, Papadimos TJ, Xu X – Lipid Resuscitation of Bupivacaine Toxicity: Long-chain Triglyceride Emulsion Provides Benefits over Long- and Medium-chain Triglyceride Emulsion. *Anesthesiology* 2011;115:1219-28.
78. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM – Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:674-9.
79. Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH – Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* 2007;14:105-11.
80. Umpierrez GE, Smiley DD, Robalino G, Peng L, Kitabchi AE, Khan B, Le NA, Quyyumi A, Brown V, Phillips LS – 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.

81. Gosmanov AR, Smiley DD, Robalino G, Siquiera J, Khan B, Le NA, Patel RS, Quyyumi AA, Peng L, Kitabchi AE, Umpierrez GE – 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.
82. Kearney MT, Chowienczyk PJ, Brett SE, Sutcliffe A, Ritter JM, Shah AM – Acute haemodynamic effects of lipolysis-induced increase of free fatty acids in healthy men. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:495-500.
83. Leskiw U, Weinberg G - Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really life saving?. *Cur Opin Anaesthesiol* 2009;22:667-71.
84. 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.
85. 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.
86. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hübler M - 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.
87. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, Minshall RD, Massad M, Ori C, Weinberg GL – Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2009;37:993-9.

88. 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;10:1-6.
89. Burch MS, McAllister RK, Meyer TA – Treatment of local-anesthetic toxicity with lipid emulsion therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:125-9.
90. Brull SJ – Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: Patient safety implications. *Anesth Analg* 2008;106:1337-9.
91. Toledo P – The role of lipid emulsion during advanced cardiac life support for local anesthetic toxicity. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:60-3.
92. Venus B, Smith RA, Patel C, Sandoval E – Hemodynamic and Gas exchange alterations during intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989;95:1278-81.
93. Melo M De S, Silva WA, Moraes AC de, Udelsmann A - Comparação das alterações Hemodinâmicas na intoxicação aguda com bupivacaína e ropivacaína por Via Venosa em Suínos. 2009;59:592-601.
94. Zausig YA, Zink W, Keil M, Sinner B, Barwing J, Wiese C H R, Graf B M – Lipid emulsion improves recovery from bupivacaine-induced cardiac arrest, but not from ropivacaine or mepivacaine cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;109:1323-6.
95. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T – Systemic toxicity and resuscitation in Bupivacaine, Levobupivacaine or Ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8.