

Efeito Vasomotor após Intoxicação Aguda com Bupivacaína e Levobupivacaína Via Intraperitoneal em Ratos, Analisado por Imagem Infravermelha Digital

Angelo Manoel Grande Carstens ¹, Elizabeth Milla Tambara, TSA ², Jorge Eduardo Fouto Matias ³, Marcos Leal Brioschi ⁴, Daniel Colman ⁵, Márcio Grande Carstens ⁶

Resumo: Carstens AMG, Tambara EM, Matias JEF, Brioschi ML, Colman D, Carstens MC – Efeito Vasomotor após Intoxicação Aguda com Bupivacaína e Levobupivacaína Via Intraperitoneal em Ratos, Analisado por Imagem Infravermelha Digital.

Justificativa e objetivos: O estudo do efeito vasomotor dos anestésicos locais (AL) é de suma importância para a análise da ocorrência de efeitos cardiotoxícos, neurotóxicos e interações medicamentosas. Com a finalidade de encontrar um fármaco mais seguro do que a bupivacaína racêmica, o presente estudo teve por objetivo a análise por imagem infravermelha digital do efeito vasomotor da intoxicação aguda da bupivacaína e da levobupivacaína via intraperitoneal em ratos.

Método: Utilizaram-se 30 ratos machos da linhagem Wistar, alocados em três grupos (n = 10) e submetidos a uma injeção intraperitoneal de AL. No Grupo C (Controle), foi realizada injeção intraperitoneal de soro fisiológico 0,9% 1 mL. No Grupo B (bupivacaína), injeção intraperitoneal de bupivacaína racêmica a 0,5% (R50-S50), dose de 20 mg.kg⁻¹ de peso. No Grupo L (levobupivacaína), injeção intraperitoneal de levobupivacaína a 0,5%, excesso enantiomérico (S75-R25) em dose de 20 mg.kg⁻¹ de peso. Procedeu-se à filmagem termográfica contínua desde o momento da pré-injeção até 30 minutos após a injeção. Os resultados das filmagens foram analisados em forma gráfica, verificando-se a temperatura máxima de cada rato e a temperatura média do sistema que abrigava o animal.

Resultados: Os resultados da análise gráfica revelaram que não houve diferença entre o Grupo L e o Grupo C, e a temperatura média permaneceu estável durante todo o experimento em ambos os grupos. No Grupo B, houve um fenômeno de aumento de temperatura após a injeção intraperitoneal de bupivacaína.

Conclusões: Os resultados demonstraram que o efeito vasomotor da toxicidade aguda da levobupivacaína foi semelhante ao Grupo C com soro fisiológico, por meio de estudos macroscópicos por filmagem digital infravermelha, e que houve alterações vasomotoras (vasoconstrição) com a intoxicação por bupivacaína em relação ao Grupo C e em relação ao Grupo L.

Unitermos: ANESTÉSICO, Local: bupivacaína, levobupivacaína; ANIMAL, Rato; DROGAS, Vasodilatadores: nicardipina, fentolamina; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO, Temperatura.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(2): 188-201] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

A atividade clínica dos anestésicos locais (AL) varia segundo sua estrutura e pode ser modulada por muitos fatores de natureza físico-química, tais como: lipossolubilidade, pKa, porcentagem de união a proteínas ¹. A aplicação da estereoi-

someria na indústria farmacêutica possibilitou o surgimento de anestésicos locais (AL) cada vez mais elaborados ².

A bupivacaína é um dos AL mais utilizados em bloqueios, em função de sua potência estar relacionada à lipossolubilidade, ao bloqueio sensitivo de excelente qualidade e à ausência de bloqueio motor pronunciado em média concentração (0,5%). Seu índice terapêutico é pequeno, pois, ao contrário da lidocaína, as diferenças das concentrações cardiotoxícas e neurotóxicas são muito baixas, de modo que um acidente cardiotoxíco pode ocorrer sem pródromos neurológicos, conforme relatos de alguns acidentes inesperados com seu uso clínico ³. A bupivacaína é constituída de uma mistura equimolar entre dois enantiômeros: R(+) e S(-) bupivacaína. Partindo-se se dos isômeros purificados da molécula do anestésico local, é possível manipular a relação enantiomérica de um composto racêmico. Com esse artifício, contribui-se a sua eficácia e diminuição de sua toxicidade potencial, com a elevação do índice terapêutico. A levobupivacaína constitui-se pela mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% ⁴. A toxicidade da levobupivacaína é menor em relação à da bupivacaína ⁵⁻⁷, porém existem também relatos de acidentes com a levobupivacaína ⁸.

Recebido da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Paraná, Brasil.

1. Anestesiologista; Pós-Graduado em Saúde do Trabalho; Mestre em Clínica Cirúrgica pela UFPR; Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da UFPR

2. Professora Titular da Disciplina de Anestesiologia da PUC-PR; Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia da UFPR; Doutora em Clínica Cirúrgica pela UFPR

3. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da UFPR; Doutor em Cirurgia Digestiva pela Universidade de Montpellier, França

4. Professor Convidado pelo Departamento de Pós-Graduação em Cirurgia UFPR; Médico Pesquisador do Centro de Dor do HCFMUSP e Doutorando do Departamento de Engenharia Mecânica UFPR; Pós-Doutor pelo Departamento de Neurologia – Centro de Dor do HCFMUSP

5. Anestesiologista e Médico Legista; Doutor em Clínica Cirúrgica pela UFPR

6. ME3 do CET/SBA do Hospital de Clínicas da UFPR.

Submetido em 27 de fevereiro de 2010.

Aprovado para publicação em 23 de outubro de 2010.

Correspondência para:

Dr. Angelo Manoel G. Carstens
Rua Coronel Menna Barreto Monclaro, 510,
Centro
80420-070 – Curitiba, PR, Brasil
E-mail: angelocarstens@pop.com.br

Os efeitos da toxicidade da bupivacaína na resistência vascular periférica são controversos, sendo reportados tanto vasodilatação quanto vasoconstrição. Um estudo testou a hipótese de que o uso de vasodilatadores permite menor toxicidade neurológica em um modelo de ratos submetidos à infusão contínua de bupivacaína, com sucesso⁹. Sugere-se que os vasoconstritores acentuam a neurotoxicidade por aumento da concentração plasmática de bupivacaína e, talvez, os vasodilatadores tenham efeito protetor. Outros estudos foram conduzidos com o uso de vasoconstritores¹⁰ e demonstraram que o aumento da vasoconstrição periférica aumenta significativamente a toxicidade, sendo necessárias doses menores de AL para convulsões e parada cardíaca. O uso de vasodilatadores associados aos AL, como nicardipina e fentolamina, resultou em efeito protetor para a intoxicação aguda venosa do AL¹¹. Vários outros estudos foram conduzidos com a associação de vasoconstritores, vasodilatadores, anestésicos gerais inalatórios ou venosos, apontando respostas controversas em relação ao estudo da toxicidade do anestésico local^{12,13}.

As interações com outros fármacos provavelmente são mais comuns do que se espera e podem ser tanto benéficas quanto malélicas. Também os efeitos hemodinâmicos dos anestésicos locais são propostos em quatro sítios anatômicos: ação direta no músculo cardíaco ou liso vascular; ação direta nos nervos autonômicos; reflexos evocados; ação direta no SNC¹⁴.

Somando-se a grande gama de variáveis que podem alterar o estado vasomotor e, mais ainda, as eventuais interações entre os fármacos, justifica-se a criação de um modelo de estudo com o objetivo de avaliar comparativamente o efeito vasomotor da toxicidade aguda da bupivacaína em relação à levobupivacaína via intraperitoneal, em ratos, por meio de termografia infravermelha.

MÉTODOS

O protocolo experimental utilizado neste estudo foi conduzido obedecendo aos princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 1999). O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas UFPR.

Foram utilizados 30 ratos machos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), com idades entre 120 a 153 dias (média de 135,9 dias). No pré-operatório, forneceram-se ração padronizada e água *ad libitum*, até 12 horas antes do procedimento.

O experimento foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da UFPR. Admitiu-se mínima variação térmica, com temperatura ambiental mantida em 21°C e umidade relativa do ar em 75%. As mesmas foram verificadas com termo-higrômetro de bulbo seco e úmido (Incotherm, Br). As perdas de calor por convecção foram minimizadas mantendo-se portas e janelas fechadas e mínima movimentação ao redor dos animais. O fluxo de ar foi controlado com um anemômetro digital de pás rotativas, modelo HHF 300 A (Omega Engineering, Inc), a uma distância

de 10 cm do animal, mantendo-se a velocidade do fluxo de ar inferior a 0,2 m.s⁻¹. Este é o valor de transição entre a perda de calor por convecção livre e forçada.

Os animais foram alocados em três grupos:

- Grupo C – Controle: injeção intraperitoneal de soro fisiológico 0,9% 1 mL
- Grupo B – injeção intraperitoneal de bupivacaína 0.5% em dose de 20 mg.kg⁻¹
- Grupo L – injeção intraperitoneal de levobupivacaína 0.5% em dose de 20 mg.kg⁻¹

Os animais foram alocados em gaiolas com cinco animais em cada uma. No momento do experimento, um único animal era alocado para uma única gaiola. Estando livre de interferências do meio e de anestesia com outros fármacos, procedia-se à filmagem termográfica contínua em três tempos:

- Pré-injeção documentada continuamente pelo termovisor;
- Injeção intraperitoneal do anestésico local, conforme os grupos;
- Observação e filmagem dos efeitos vasomotores do fármaco injetado intraperitonealmente por um período de 30 minutos.

Utilizou-se um sensor Thermovision AGEMA550 (FLIR SystemsTM, Suécia) para captar a faixa espectral das ondas eletromagnéticas emitidas entre 3,5-5 µm (ondas no espectro infravermelho médio). A resolução espacial máxima obtida foi de 0,1 a 0,2 mm.

A irradiação infravermelha emitida naturalmente por objetos no ambiente é captada e convertida, por meio de um detector de PtSi resfriado com nitrogênio líquido (*steering cycle*), em sinal elétrico. Esse sinal é processado em uma planilha numérica de 76.000 pontos de temperatura absoluta calibrados, por quadro, representados instantaneamente em imagem térmica com resolução de 320x240 pixels e sensibilidade térmica maior que 0,1°C.

A câmera foi posicionada num suporte vertical, a 1m de distância do animal.

As imagens foram processadas em computador Pentium IV 3,0 GHz acoplado a uma placa PCMCIA. Por meio do programa específico, ThermaCAMTM Researcher, FLIR Systems (Suécia), as imagens foram gravadas em até sete quadros por segundo, durante todo o momento da pré-injeção, seguindo-se durante a injeção e durante 30 minutos, nas mesmas condições ambientais já descritas. Todas as imagens foram representadas por termogramas infravermelhos em um monitor de vídeo e gravadas em CD Rom para posterior análise com o software.

As imagens foram plotadas utilizando-se amplitude térmica (*range*) entre 32,9°C e 19,2°C, temperatura média (*level*) de 30°C e escala colorimétrica (*pallette*) contínua "RAIN-BOW900", na qual as cores branco, vermelho, amarelo, verde, azul e preto representaram, respectivamente, uma escala decrescente das áreas de temperatura, igualmente distribuídas na escala, de mais quente para mais fria. Esta foi mantida até o final do experimento.

Para fins do estudo termodinâmico, os resultados da filmagem foram pré-analisados em forma gráfica da seguinte maneira:

1. No eixo Y – duas variáveis:

Temperatura máxima, captada dentro da gaiola de acrílico onde se encontrava o rato. Uma vez que o animal se movia irrestritamente dentro da gaiola, mapear-se-iam os pontos de maior temperatura, correspondendo ao compartimento central, ou seja, dos olhos e da orelha.

Temperatura média, captada em toda a área de experimento, ou seja, do rato dentro da gaiola. Serviu para demonstrar fenômenos intrínsecos ao animal que influenciasses significativamente nesse sistema semifechado de trocas de calor.

2. No eixo X – tempo, em minutos.

Após o procedimento, os animais foram transferidos para gaiolas apropriadas e observados até a sua recuperação. As gaiolas foram identificadas de acordo com o grupo, distribuindo-se cinco animais em cada uma. Ofereceu-se livre acesso à água, e a alimentação foi restabelecida após 12 horas. Observou-se o estado clínico dos animais diariamente, avaliando-se atividade motora, comportamento e eventuais sinais sugestivos de doença. Após o experimento, os animais foram mortos com dose inalatória letal de éter dietílico.

Para a análise das alterações térmicas, foram testados os atributos gaussianos, independência e homogeneidade das variáveis.

Quando os testes anteriores preenchiam os critérios propostos, utilizaram-se a análise univariada ANOVA e o teste paramétrico de Tukey para estabelecer a significância dos resultados.

Em todos os testes, fixou-se o intervalo 0,05 ou 5% ($p < 0,05$) como nível de rejeição da hipótese nula. Para tanto, recorreu-se ao programa específico Statística 5.1.

Inicialmente, os limites de precisão, PT, relativos às medições de temperatura foram calculados como duas vezes o desvio-padrão de cada conjunto de observações da temperatura T ($PT = 2sT$) e erro intrínseco do sensor (*Bias limit*), $BT = 0,001$ K, para cada ponto de temperatura. Dessa maneira, o limite de precisão na medição de T foi estimado utilizando-se a equação de propagação proposta por Kline e McClintock citado em Kline e Steele (1953):

$$UT = \sqrt{PT^2 + BT^2}$$

UT = incerteza da mensuração de temperatura; PT = limite de precisão; BT = erro intrínseco do sensor (*bias limit*).

Como BT é muito menor que PT, o termo é desprezível em presença de equação. Consequentemente, as incertezas das temperaturas para cada ponto foram computadas como se segue:

Nos gráficos dos resultados deste estudo, cada ponto de temperatura é representado como $T \pm UT$. Para este modelo, foi aplicada a primeira lei da Termodinâmica para um sistema fechado em regime permanente.

O volume-controle do sistema foi definido como a região compreendida entre a porção central e a periferia do animal, isto é, dos órgãos internos até a superfície cutânea externa. Adotou-se a mensuração de uma temperatura constante e representativa da distribuição térmica homogênea para esse volume-controle, que é a temperatura

central. Mensurou-se a perda de calor do rato para o meio externo, levando-se em conta a massa e o calor específico do animal ($3,8 \text{ kJ/kg} \cdot ^\circ\text{C}$) divididos pelo intervalo total de tempo do experimento:

$$Q = m \cdot c \cdot \Delta T / \Delta t$$

Q = perda de calor [W]; m = massa do animal [kg]; c = calor específico do animal [$\text{J}/(\text{kg} \cdot ^\circ\text{C})$]; ΔT = diferença entre as temperaturas inicial e final [$^\circ\text{C}$]; Δt = intervalo de tempo de cada experimento [s].

Dessa maneira, determinou-se a potência (ou taxa de transferência de calor) em cada grupo. Os resultados da perda de calor pelo compartimento central foram expressos em Watts (Watts), isto é, calor perdido (Joule) por unidade de tempo (segundos).

RESULTADOS

As variáveis ambientais (temperatura, umidade e velocidade do ar) permaneceram estáveis durante todo o procedimento e nenhum animal morreu durante o experimento.

A análise da temperatura média captada de toda a área do experimento, ou seja, a monitoração do rato (objeto do estudo) dentro da gaiola (meio ambiente), foi representada pela variável A no eixo Y da representação gráfica da filmagem do estudo termodinâmico e serviu para demonstrar fenômenos intrínsecos ao animal que influenciasses significativamente o sistema de trocas de calor, pois, como o animal estava em movimento, nem sempre fazia um ângulo ortogonal com o termovisor, para que fossem registrados os pontos de maior temperatura, os olhos e a orelha. A análise gráfica da variável B demonstrou um padrão oscilatório de captação da temperatura máxima no termograma, os olhos e a orelha (Figura 1 linha negra variável B eixo Y). No presente estudo, foram apontados como pontos de maior temperatura olhos e orelhas, correspondendo ao compartimento central.

Representação gráfica dos termogramas

Grupo C ou Grupo Controle

No eixo Y: a variável (A) representa de forma gráfica a temperatura média das alterações térmicas do rato dentro da gaiola; a variável (B) representa a temperatura máxima dos olhos e das orelhas do animal.

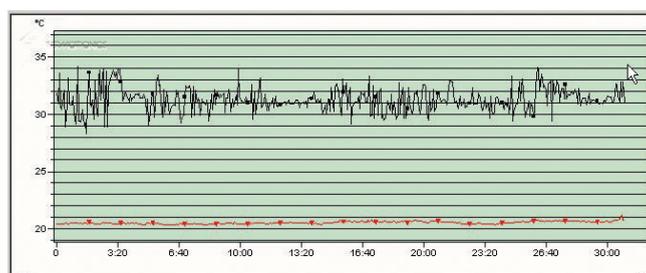


Figura 1 – Análise Gráfica: Filmagem de Um Animal Grupo C.

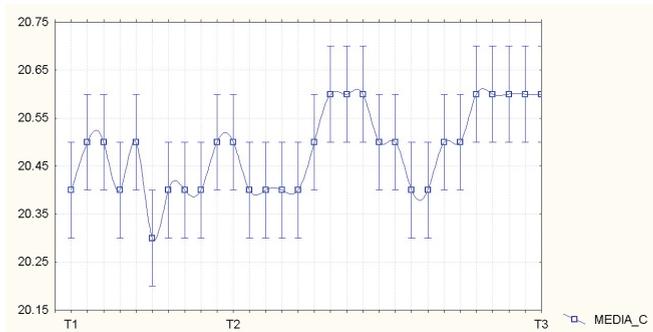


Gráfico 1 – Média ± UT das Temperaturas Médias dos Animais do Grupo C.

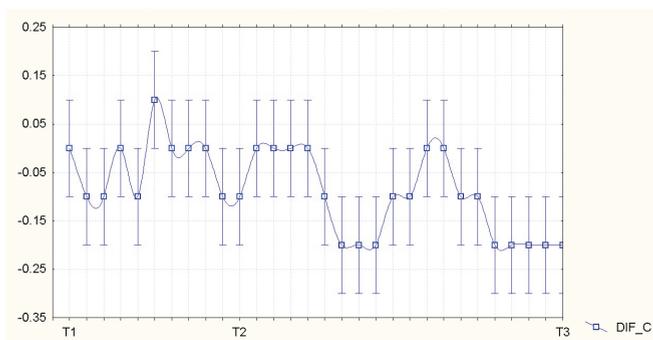


Gráfico 2 – Média ± UT de ΔT ($^{\circ}C$) do Grupo C.

Grupo B ou Grupo Bupivacaína

No grupo B, houve aumento de temperatura de aproximadamente $1^{\circ}C$, aos 5 minutos após a injeção intraperitoneal de bupivacaína, persistindo até os 18 minutos após o experimento, sofrendo decréscimo após 20 minutos, conforme Figura 2. Houve diferença de resposta vasomotora do Grupo B em relação ao C.

A análise gráfica da variável A, que representa a temperatura média do Grupo Bupivacaína, demonstrou que houve aumento da temperatura média na gaiola (tracejado em vermelho Figura 2), prova de que o uso de bupivacaína alterou a fisiologia do animal, promovendo alteração da temperatura média do conjunto rato-gaiola.

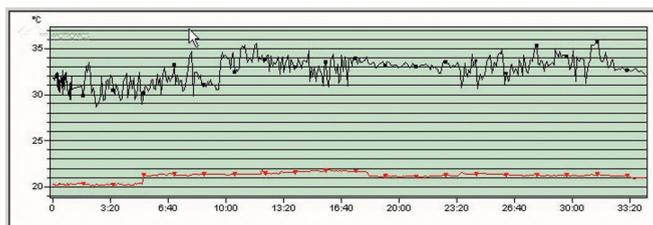


Figura 2 – Análise Gráfica de Termograma do Grupo B (Bupivacaína).

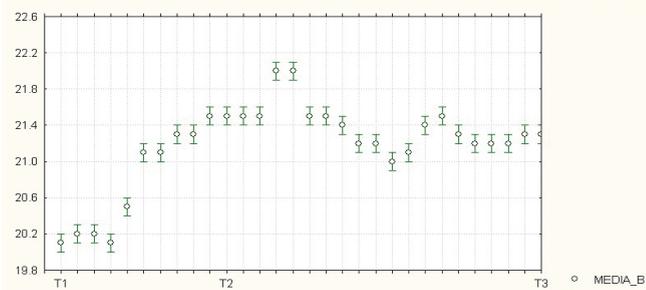


Gráfico 3 – Média ± UT das Temperaturas Médias dos Animais do Grupo B.

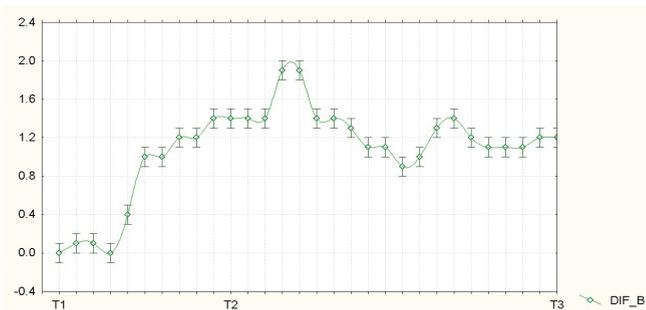


Gráfico 4 – Média ± UT de ΔT ($^{\circ}C$) do Grupo B.

Grupo L ou Grupo Levobupivacaína

Os resultados da análise gráfica revelaram que não houve diferença entre os grupos Levobupivacaína e Controle. A temperatura média da gaiola permaneceu estável durante todo o experimento (variável A, linha vermelha no eixo Y).

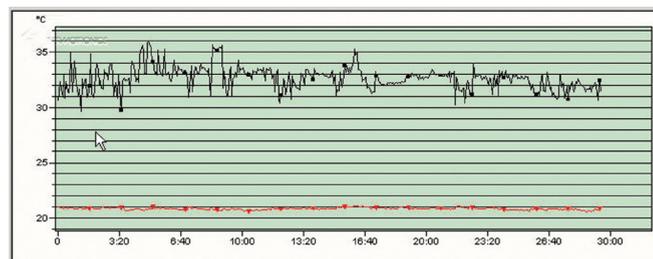


Figura 3 – Análise Gráfica do Grupo L.

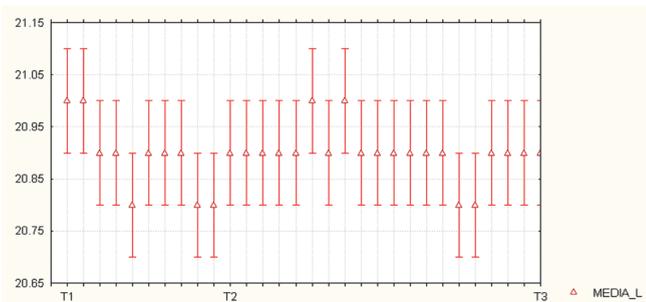


Gráfico 5 – Média ± UT das Temperaturas Médias dos Animais do Grupo L.

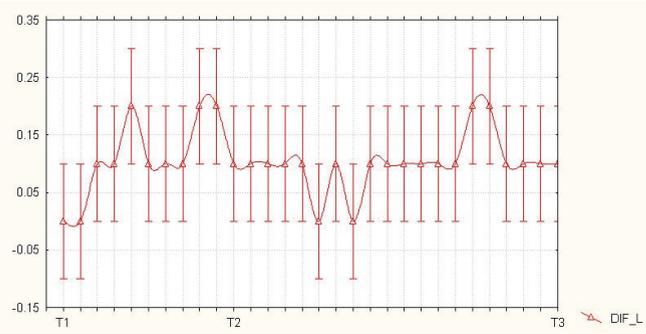


Gráfico 6 – Média ± UT de ΔT (°C) do Grupo L.

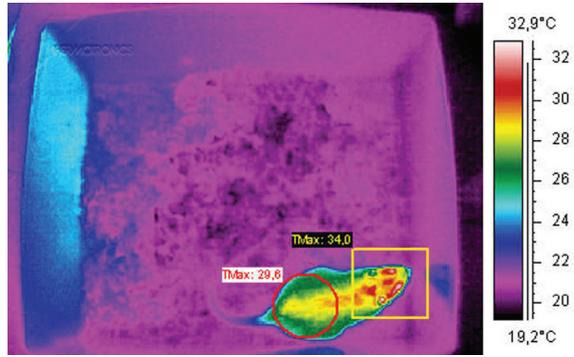


Figura 5 – T2 – Termograma 10 Minutos Após Injeção, Grupos C e L.

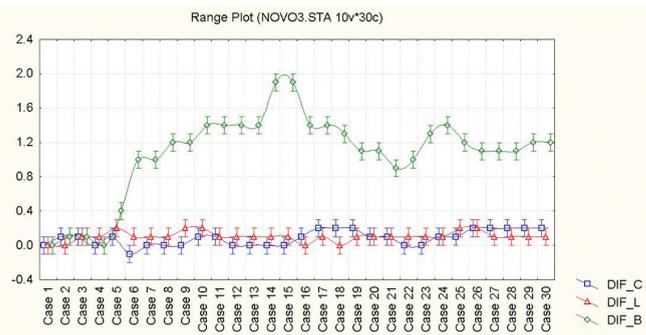


Gráfico 7 – Média das Diferenças das Temperaturas Médias em Todos os Grupos.

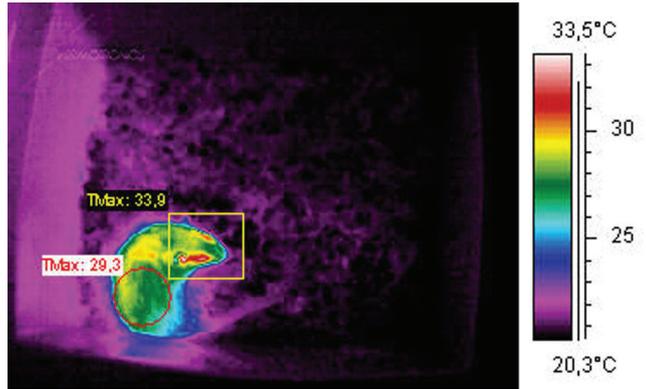


Figura 6 – T3 – Termograma 30 Minutos Após Injeção Intraperitoneal, Grupos C e L.

Termogramas

Identificada a diferença gráfica, foram buscados no banco de dados os termogramas específicos para análise. Aqui foram demonstrados o T1 (após injeção intraperitoneal), T2 (10 minutos após o termograma inicial) e T3 (30 minutos após a injeção) em relação aos grupos C, B e L.

Os termogramas iniciais T1 foram homogêneos entre si em relação aos três grupos, não havendo alteração de temperatura nos minutos iniciais em qualquer dos grupos.

Não houve diferença entre os grupos C e L, em todos os tempos, conforme Figuras 4, 5 e 6.

Os termogramas T1, T2 e T3 serão representados uma única vez, sem menção ao grupo C ou L.

O grupo B foi diferente em relação aos grupos C e L, em T2 e T3. Observar o aumento de temperatura em região de olhos e orelhas em T2 e T3.

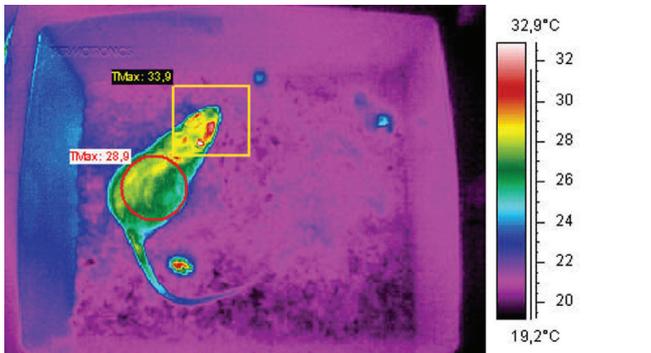


Figura 4 – T1 – Termograma Inicial dos Grupos: Controle e Levobupivacaína.

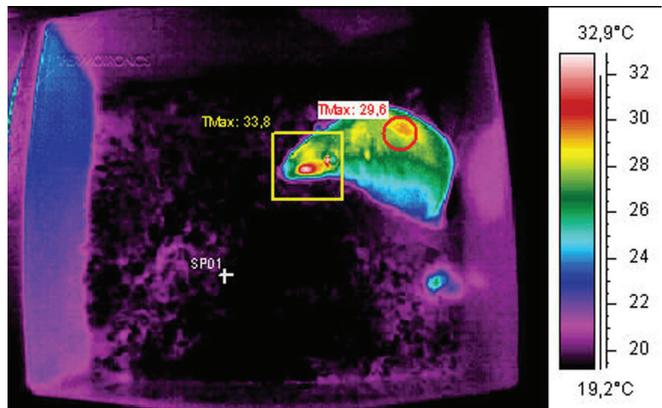


Figura 7 – T1 - Grupo B ou Bupivacaína.

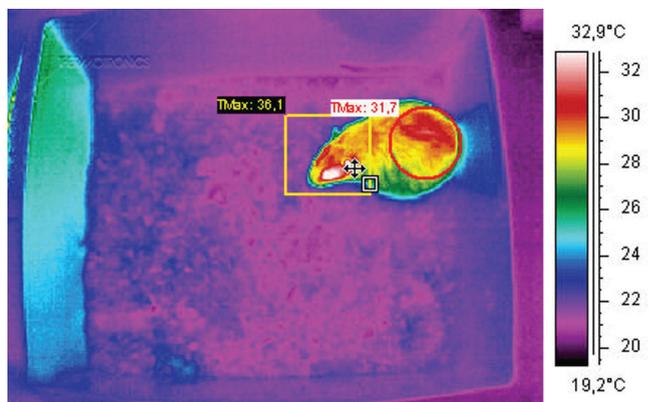


Figura 8 – T2 – Grupo B.

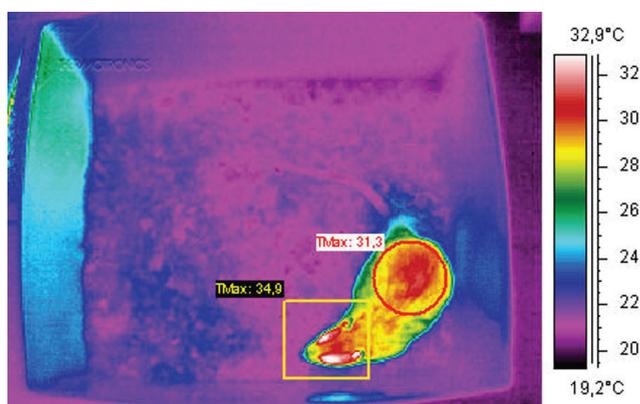


Figura 9 – T3 – Grupo B.

Não há diferença estatística entre os valores encontrados na diferença de temperatura entre T1 e T3 nos grupos controle e levobupivacaína.

Há diferença estatística entre os valores encontrados na diferença de temperaturas entre T1 e T3 nos grupos controle e levobupivacaína em relação ao bupivacaína, conforme o Quadro 1.

Os valores expressos em W, isto é, J/s, são obtidos dividindo-se os valores da tabela acima por 1.800 segundos (30 minutos de experimento).

Quadro 1 – Taxa de Transferência de Calor Entre os Grupos.

Grupo Controle	91,8 ± 96,34 J
Levobupivacaína	113,87 ± 61,2 J
Bupivacaína	1.182,81 ± 541,36 J*

* Estatisticamente significativo.

DISCUSSÃO

Por meio desse modelo, constatou-se que o grupo intoxicado com levobupivacaína teve um comportamento semelhante ao controle. No grupo intoxicado com bupivacaína,

houve diferença na resultante da média de temperatura do conjunto gaiola + rato, e aumento da temperatura dos animais, principalmente em região dos olhos e orelhas, e também do dorso. Esse fenômeno poderia ser explicado por vasoconstrição, havendo desvio do sangue da periferia para a circulação coração-pulmão-cérebro. Explica-se, dessa forma, a hipertermia encontrada na região olhos-orelha. Outra hipótese plausível é a de que haja contrações musculares, na medida em que há absorção do AL intraperitonealmente.

De maneira geral, os estudos sobre os efeitos vasomotores da toxicidade do anestésico local são controversos e sofrem influências de diversas variáveis. Os efeitos da bupivacaína sobre a vasculatura periférica também são controversos, sendo tanto descritos vasodilatação quanto vasoconstrição.

Os efeitos vasodilatadores da nicardipina e da fentolamina aumentam a dose cumulativa, mas não afetam o nível plasmático para que ocorram convulsões induzidas por bupivacaína. Bernards e col.¹¹ observaram que ratos protegidos com nicardipina e fentolamina necessitaram, respectivamente, de: 7,6 ± 1,5 e 8,1 ± 1,1 mg.kg⁻¹ em relação ao controle 5,8 ± 1,5 mg.kg⁻¹ de bupivacaína infundida continuamente para convulsionar. No momento da convulsão, os níveis plasmáticos e cerebrais foram iguais do ponto de vista estatístico, o que corrobora a tese de que os fenômenos vasoativos interferem na dinâmica da distribuição do AL no modelo de toxicidade aguda por infusão venosa.

Observou-se efeito protetor do propofol e do sevoflurano em modelos de toxicidade aguda por bupivacaína em ratos, o que sugere que esses mecanismos de proteção não devidamente esclarecidos apontam para uma ação central da bupivacaína sobre o sistema gabaérgico¹².

Com relação à avaliação da influência da clonidina na toxicidade EV da bupivacaína, observou-se um efeito por conta das propriedades antiarrítmicas de α_2 agonista. Considerando-se significativa a intoxicação aguda por bupivacaína em peridural com injeção intravascular acidental em *bolus*, tem-se uma associação plausível com o uso de clonidina no bloqueio em substituição aos opioides. A nicardipina também demonstrou-se protetora em intoxicação venosa aguda, sendo postulado um mecanismo de proteção por inibição dos canais de cálcio e diminuição das interações com o bupivacaína¹⁵.

Um estudo sobre toxicidade em porcos com bupivacaína concluiu que a adição de epinefrina aumenta significativamente a vasoconstrição periférica e a toxicidade, sendo necessária administrar uma dose menor para convulsões e parada cardíaca¹⁰.

Não fez parte deste protocolo a monitoração de parâmetro, como pressão arterial média, eletroencefalografia e eletrocardiografia, a fim de evitar o contato do animal com equipamentos de monitoração que pudessem influenciar os resultados desta pesquisa.

Quando um grupo se propõe a estudar o estado vasomotor de um ser vivo, deve haver um preparo adequado dos animais, saber controlar os fenômenos atmosféricos dentro do laboratório experimental e utilizar equipamentos de alta

precisão. Esses quesitos foram cuidadosamente analisados e conferidos, para o estabelecimento de validação deste modelo experimental.

Neste estudo, tomou-se o cuidado de manter os animais em jejum por 12 horas antes do experimento, pois alguns estudos revelaram que parte da energia adquirida dos alimentos é liberada em forma de calor ¹⁶.

Após uma refeição, a temperatura corporal superficial pode aumentar de 1°C a 2°C, sendo seu máximo atingido 30 minutos após o término da refeição ¹⁷.

Os animais foram mantidos hidratados *ad libitum*, pois outro fator importante que afeta a temperatura superficial é o balanço hídrico. Se o conteúdo de água do organismo for reduzido, sua condutividade térmica também estará diminuída ¹⁸.

A temperatura do organismo depende de seu fluxo sanguíneo, quando o corpo produz calor excessivo durante exercícios intensos, e a temperatura retal pode aumentar temporariamente para 1,3°C a 3°C a mais que a temperatura central normal ¹⁹. Evitou-se, assim, que os animais aumentassem sua atividade física e metabólica antes do experimento. Eles foram pegos com cuidado pelo dorso, para impedir que se afugentassem ou tivessem maior estresse antes da injeção intraperitoneal. Na atividade física, a produção de calor pode aumentar de 10 a 20 vezes, elevando a temperatura muscular mais do que a temperatura central ²⁰. A liberação de hormônios, sob estresse, como a adrenalina, pode causar vasoconstrição cutânea e reduzir a temperatura cutânea, o que gera uma heterogeneidade na temperatura inicial nos ratos do mesmo grupo se não forem tomadas as devidas precauções ²¹.

Portanto, este estudo concluiu que o efeito vasomotor da toxicidade aguda da levobupivacaína foi semelhante ao Grupo Controle com soro fisiológico, por meio de estudos macroscópicos por filmagem digital infravermelha.

Houve alterações vasomotoras com a intoxicação por bupivacaína (vasoconstrição), mais do que em relação ao Grupo Controle e em relação ao Grupo Levobupivacaína.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Berde CB, Strichartz GR – Local Anesthetics, em: Miller RD - Anesthesia, 5th Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;491-517.
- Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC – Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. Rev Bras Anestesiologia, 1999;48:390-399.
- Simonetti MPB, Ferreira FMC – Does the d-isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block? Reg Anesth Pain Med, 1999;24(3/suppl):43.
- Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E – Ropivacaína e levobupivacaína a 0,45% associadas a opióides em anestesia peridural para cesariana: estudo comparativo. Rev Bras Anestesiologia, 1999;49:244-248.
- Chang DH, Ladd LA, Wilson KA et al. – Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep. Anesth Analg, 2000;91:671-679.
- Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE – A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. Anesth Analg, 2000;90:642-648.
- Pirota D, Sprigge J – Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. Anaesthesia, 2002;57:1187-1189.
- Crews JC, Rothman TE – Seizure after levobupivacaine for interscalene brachial plexus block. Anesth Analg, 2003;96:1188-1190.
- Fukuda H, Hirabayashi Y, Shimizu R et al. – Sevoflurane is equivalent to isoflurane to attenuating bupivacaine induced arrhythmias and seizures in rats. Anesth Analg, 1996;83:570-573.
- Bernards CM, Carpenter RL, Rupp SM et al. – Effect of midazolam and diazepam premedication on central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in pigs. Anesthesiology, 1989;70:318-323.
- Oda Y, Funao T, Tanaka K et al. – Vasodilation increases the threshold for bupivacaine-induced convulsions in rats. Anesth Analg, 2004;98:677-682.
- Ohmura S, Ohta T, Yamamoto K et al. – A comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats. Anesth Analg, 1999;88:155-159.
- Badgwell JM, Heavner JE, Kytta J – Bupivacaine toxicity in young pigs is age-dependent and is affected by volatile anesthetics. Anesthesiology, 1990;73:297-303.
- Blair MR – Cardiovascular pharmacology of local anaesthetics. Br J Anaesth, 1975;47(suppl):247-252.
- Matsuda F, Kinney WW, Wright W et al. – Nicardipine reduces the cardio-respiratory toxicity of intravenously administered bupivacaine in rats. Can J Anaesth, 1990;37:920-923.
- Becker DP – Ein neues Konzept der Ernährungswissenschaft: Termogenese. Bild der Wissenschaft, 1980; 12:60-65.
- Zahorska-Markiewicz B – Thermic effect of food and exercise in obesity. Eur J Appl Physiol, 1980;44:231-235.
- Ekblom B, Greenleaf CJ, Greenleaf JE et al. – Temperature regulation during exercise dehydration in man. Acta Physiol Scand, 1970;79:475-483.
- Guyton AC – Human Physiology and Mechanism of Disease, 5th Ed, New York, Saunders, 1992;946-961.
- Astrand PO, Rodahl K – Textbook of Work Physiology. New York, McGraw-Hill, 1970.
- Kirsch KA – Physiology of Skin Surface Temperature, em: Engel JM, Ring EFJ – Thermological Methods. Wwinheim, Verlagsgesellschaft, 1985;1-9

Resumen: Carstens AMG, Tambara EM, Matias JEF, Brioschi ML; Colman D, Carstens MC – Efecto Vasomotor Después de la Intoxicación Aguda con Bupivacaína y Levobupivacaína Vía Intraperitoneal en Ratones, Analizado por Imagen Infrarroja Digital.

Justificativa y objetivos: El estudio del efecto vasomotor de los anestésicos locales (AL), es de suma importancia para el análisis del apareamiento de efectos cardiotoxicos, neurotóxicos e interacciones medicamentosas. Con el fin de encontrar un fármaco más seguro que la bupivacaína racémica, el presente estudio se propuso analizar por imagen infrarroja digital, el efecto vasomotor de la intoxicación aguda de la bupivacaína y de la levobupivacaína vía intraperitoneal en ratones.

Método: Fueron usados 30 ratones machos de la raza Wistar, divididos en tres grupos (n = 10) y sometidos a una inyección intraperitoneal de AL. En el Grupo C (Control), fue realizada una inyección intraperitoneal de suero fisiológico al 0,9% 1 mL. En el Grupo B (bupivacaína), una inyección intraperitoneal de bupivacaína racémica al 0,5% (R50-S50), dosis de 20 mg.kg⁻¹ de peso. En el Grupo L (levobupivacaína), una inyección intraperitoneal de levobupivacaína al 0,5%, con exceso enantiomérico (S75-R25) en dosis de 20 mg.kg⁻¹ de peso. Después de procedió a la filmación termográfica continua desde el momento anterior a la inyección hasta 30 minutos después de ella. Los resultados de las filmaciones se analizaron de forma gráfica, verificando la temperatura máxima de cada ratón y la temperatura promedio del sistema que abrigaba al animal.

Resultados: Los resultados del análisis gráfico revelaron que no hubo diferencia entre el Grupo L y el Grupo C, y que la temperatu-

ra promedio se mantuvo estable durante todo el experimento en los dos grupos. En el Grupo B, se produjo un fenómeno de aumento de temperatura después de la inyección intraperitoneal de bupivacaína.

Conclusiones: Los resultados demostraron que el efecto vasomotor de la toxicidad aguda de la levobupivacaína fue similar al Grupo C con suero fisiológico, por medio de estudios macroscópicos por filma-

ción digital infrarroja, y que se produjeron alteraciones vasomotoras (vasoconstricción), con la intoxicación por bupivacaína respecto del Grupo C y con relación al Grupo L.

Descriptor: ANESTÉSICO, Local: bupivacaina, levobupivacaina; ANIMALE, Raton; FÁRMACO, Vasodilatadores: nicardipina, fentolamina; TÉCNICAS DE MEDICION, Temperatura.