

Efeitos do Cloreto de Sódio Hipertônico Sobre a Toxicidade Cardiovascular da Bupivacaína

Maria dos Prazeres B. Simonetti, TSA¹, Eugesse Cremonesi, TSA²,
Ilda de Jesus Rodrigues³, Valderez Alvino dos Santos³

Simonetti M P B, Cremonesi E, Rodrigues I J, Santos V A - Effects of hypertonic NaCl on the cardiovascular toxicity of bupivacaine.

The effects of hypertonic 7.5% NaCl (HNaCl) on the hemodynamic toxic effects of bupivacaine were studied in 32 mongrel dogs. The animals were anesthetized and ventilated with air and divided in four groups. All animals received 6.5 mg.kg⁻¹ bupivacaine iv., alone (group I), or associated with the infusion of a 4 ml.kg⁻¹ HNaCl 5 minutes before (group II), immediately after (group III), or after freeze vagoplegy plus 4 ml.kg⁻¹ HNaCl followed by freeze vasoplegy reversal plus HNaCl (group IV). Bupivacaine induced cardiovascular depression in all animals and cardiovascular collapse in 66.66% of them (group I). The previous HNaCl infusion prevented the bupivacaine-cardiovascular depression in all animals (group II). The subsequent infusion of HNaCl reverted the bupivacaine - induced cardiovascular depression in 60,00% of the dogs (Group III). Previous vagoplegy by freezing was ineffective to attenuate the cardiovascular depression of bupivacaine. Heating of vagi nerves followed by HNaCl infusion induced blood pressure elevation in 42.85% of the animals (group IV). These findings suggest that the sodium ion acts, via neural reflex, in the prevention and treatment of bupivacaine cardiovascular toxicity. The hypertonic 7.5% NaCl may be of value in the treatment of cardiovascular toxicity of local anesthetics.

Key Words: ANESTHETICS, Local: bupivacaine; COMPLICATION: cardiovascular toxicity; BLOOD VOLUME, Expander: hypertonic sodium chloride

A bupivacaína (B), anestésico local potente com alta solubilidade e grande capacidade de ligação proteica tem grande aplicação na anestesia regional, particularmente de pacientes obstétricos. A par do perfil farmacológico favorável, a bupivacaína pode induzir depressão cardiovascular de difícil, senão impossível reversão^{1,2}. O colapso cardiovas-

cular relaciona-se com altos níveis plasmáticos após injeção intravascular acidental durante a realização da anestesia regional. Os vários casos relatados de reação tóxica com a bupivacaína ensejaram inúmeras pesquisas em animais^{3,6}, visando esclarecer a cardiotoxicidade e a atividade arritmogênica, responsável pelas arritmias ventriculares do tipo reentrante. No intuito de tratar estas complicações foi preconizado o uso de lidocaína pelas suas propriedades antiarrítmicas⁷, do tonsilato de bretílio e a instituição de manobras de reanimação cardiorrespiratória⁸.

A inexistência de um tratamento específico para a cardiotoxicidade da bupivacaína motivou este estudo com a utilização de solução hipertônica de NaCl a 7,5% (HNaCl).

METODOLOGIA

Foram utilizados 32 cães de ambos os sexos, pesando 11 ± 2,5 kg, anestesiados com pentobarbi-

Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas e na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - SP.

1 Professora Assistente
2 Professora Associada
3 Técnico Especializado

Correspondência para Maria dos Prazeres B. Simonetti
Al. Franca, 1436/161
01422 - São Paulo - SP

Recebido em 24 de abril de 1990
Aceito para publicação em 20 de agosto de 1990
© 1990, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

tal sódico (30 mg.kg^{-1}), intubados e ventilados artificialmente com ar (Compressor de ar Takaoka, modelo 12301) através do respirator Takaoka, modelo 600 para manter a normocarbia. Foram colocados catéteres na artéria femoral esquerda, para registro da pressão arterial média (PAM) e na veia femoral direita para retirada de amostras de sangue (dosagem de Na^+ plasmático e medida da osmolaridade) (Fiske OM™ osmometer) e injeção de drogas.

A PAM foi registrada continuamente através de um transdutor (P-1000-A) (Narco Bio-System, Inc) em um polígrafo (Physiograf Six, Narco Bio-System, Inc). A derivação DII do eletrocardiograma foi registrada continuamente através de um eletrocardiograma (Fukuda, New Cardiar Century FCC-I).

Um grupo de sete animais foi submetido à vagoplegia bilateral cervical e o procedimento consistiu na incisão da pele da região cervical D e E, dissecação e isolamento dos vagos. Em seguida cada vago foi imerso em canaleta contendo gelo triturado durante 5 minutos⁹. O aumento da pressão arterial foi o indicador da vagoplegia. O descongelamento se fazia pela remoção do gelo e aplicação de compressa embebida em soro fisiológico a 37°C .

Após um período de estabilização de 30 minutos os animais foram divididos em quatro grupos, de acordo com o tratamento instituído:

Grupo I (nove animais): injeção de 6.5 mg.kg^{-1} de bupivacaína a 0,75%, durante 30 segundos.

Grupo II (seis animais): infusão de 4 ml.kg^{-1} de solução hipertônica de NaCl a 7,5% (2.400 mOs) em 1 minuto, 5 minutos antes da injeção de bupivacaína ($6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$).

Grupo III (10 animais): infusão de 4 ml.kg^{-1} de HNaCl, imediatamente após a injeção de bupivacaína ($6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$).

Grupo IV (sete animais): vagoplegia cervical bilateral por resfriamento, cinco minutos antes da infusão de HNaCl e injeção de bupivacaína igual ao grupo II, com descongelamento posterior e reinfusão de HNaCl.

Foram estudadas as variações da PAM nos seguintes tempos: t1 - (basal antes da injeção de drogas (Grupo I, II e III e IV); t2- 5 minutos após a vagoplegia (Grupo IV); t3- imediatamente após a infusão de HNaCl (Grupos I e IV); t4- 5 minutos após a infusão de HNaCl (Grupos II e IV); T5- imediatamente após a injeção de bupivacaína (Grupos I, II, III, IV); t6- após a injeção de bupivacaína seguida da injeção de NaCl (Grupo III); t7- após 1 minuto da injeção de bupivacaína (Grupos I, II, III e IV); t8- após 3 minutos da injeção de bupivacaína (Grupos I, II, III e IV); t9- após 5

minutos da injeção de bupivacaína (Grupos I, II e III) e após o descongelamento dos vagos (Grupo IV); t10- 5 minutos após o descongelamento dos vagos, seguido da infusão de HNaCl (Grupo IV); t11-10 minutos após a injeção de bupivacaína (Grupos I, II e III) e 10 minutos após o descongelamento dos vagos e infusão de HNaCl (Grupo IV); t12-15 minutos após a injeção de bupivacaína (Grupos I, II e III) e 10 minutos após o descongelamento dos vagos seguido da infusão de HNaCl (Grupo IV).

O sódio e a osmolaridade plasmáticos foram analisados antes e após a injeção de HNaCl em 4 animais.

O tratamento estatístico dos dados foi feito pela análise de variância. O nível de probabilidade de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Para testar as diferenciais entre as médias foram usados os testes de Scheffé e "t" de Student¹⁰.

RESULTADOS

A média dos valores obtidos para a pressão arterial média (PAM) nos vários tempos estudados e para todos os grupos são mostrados na Tabela I.

No Grupo I a bupivacaína na dose de $6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ induziu profunda depressão da PAM, levando ao colapso cardiovascular 66,66% dos animais-controles, $n = 9$ (Figura 1). No Grupo II a HNaCl, infundida previamente à bupivacaína, determinou hipotensão arterial inicial com rápida recuperação (tempos 3 e 4) e a injeção posterior de bupivacaína determinou ligeira hipotensão arterial (tempos 5 e 7) seguida da normalização da mesma nos tempos 8, 9, 11 e 12 com proteção da depressão cardiovascular em todos os casos, $n = 6$ (Figura 1).

No Grupo III a infusão de HNaCl imediatamente após a injeção de bupivacaína, reverteu a depressão cardiovascular em 60,00% dos animais estudados, $n = 10$. Os valores da PAM, nos vários tempos, quando comparados com o grupo controle não mostrou significância estatística, embora a curva demonstre tendência de reversão da cardiodepressão (Figura 2).

No grupo no qual os animais foram submetidos a vagoplegia por congelamento (Grupo IV), ocorreu aumento inicial da pressão arterial (tempo 2) e a infusão de HNaCl reproduziu os resultados do Grupo II, com diminuição da PAM seguida da rápida recuperação. A posterior injeção de bupivacaína induziu hipotensão arterial gradativa (tempos 4,5, 6,7,8 e 9) que foi estatisticamente significativa quando os Grupos II e IV foram comparados entre si ($p < 0,05$). No

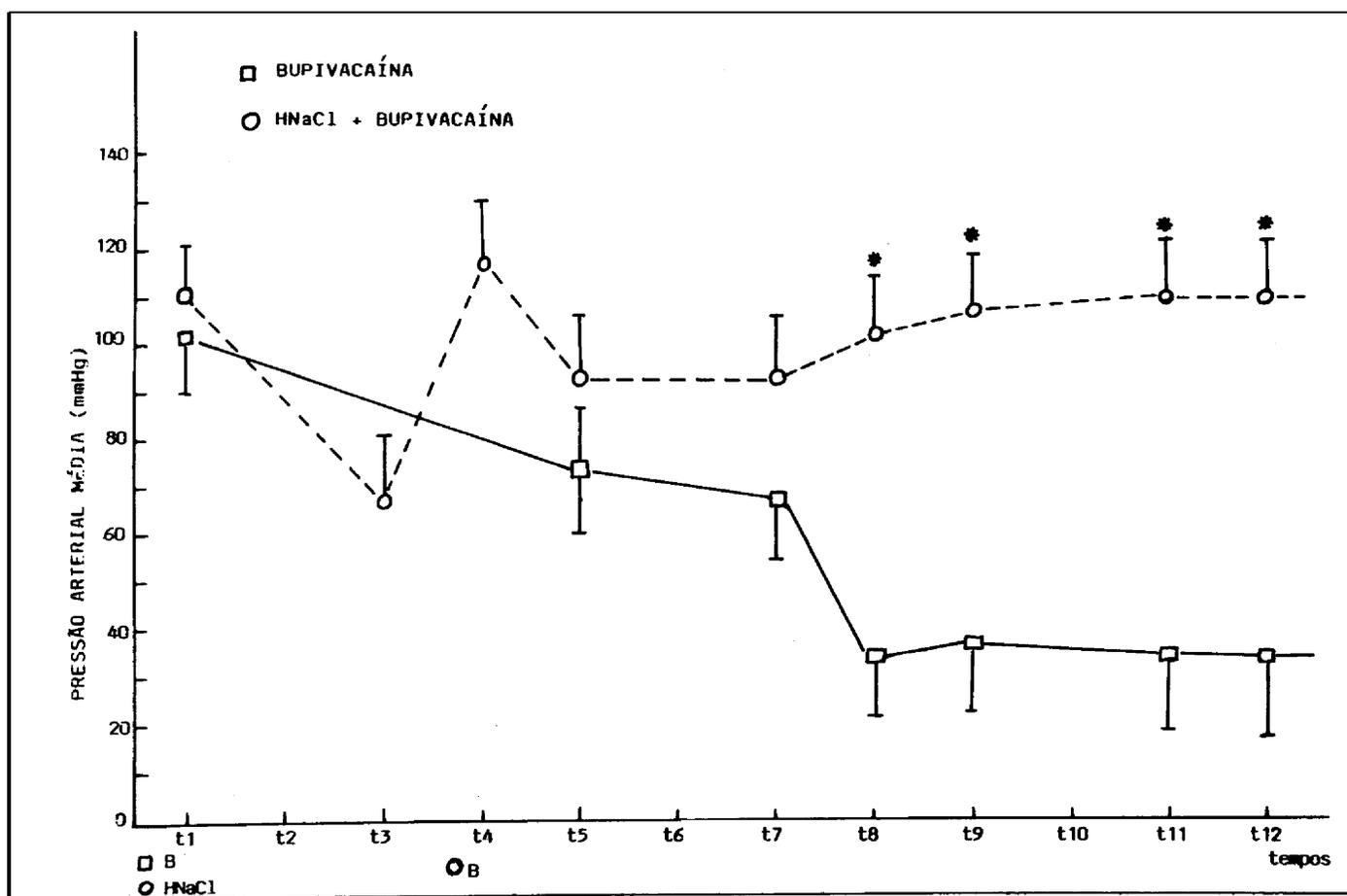


Fig. 1 Valores médio e da pressão arterial média, induzida pela bupivacaína ($6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) em cães anestesiados. controle ($n = 9$) o HNaCl infundida previamente à bupivacaína ($n = 6$).

Cada ponto representa a média \pm EPM. * $p < 0,05$. B = Bupivacaína $6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$

HNaCl = Solução hipertônica de NaCl (7,5%), 4 ml.kg^{-1}

tempo 10 no qual procedeu-se o descongelamento dos vagos seguido da reinfusão de HNaCl, ocorreu tendência de recuperação da PAM em 42,85%, $n = 7$ (tempos 11 e 12), embora a análise estatística tenha evidenciado significância quando o Grupo II foi comparado com o Grupo IV (Figura 3).

O HNaCl produziu um aumento de sódio plasmático em 9,39% e da osmolaridade sangüínea de 10,26% acima dos valores normais (Figura 4).

DISCUSSÃO

A cardiotoxicidade da bupivacaína é responsável pelos acidentes mais graves e mesmo fatais de pacientes submetidos a anestesia regional^{1,2}. A bupivacaína liga-se aos canais rápidos de sódio, de uma

maneira "fast in-slow out", isto é, com penetração rápida e recuperação prolongada³, diminuindo a velocidade máxima da despolarização da fase O do potencial de ação cardíaco¹¹. Bloqueia os canais lentos de cálcio e inibe o metabolismo energético^{12,13}, sendo essas propriedades responsáveis pelos efeitos arritmogênicos e depressor cardíaco. Deprimindo a contratilidade miocárdica e diminuindo a resistência vascular sistêmica induz o choque circulatório.

Os efeitos cardiotoxícos da bupivacaína de difícil tratamento, malgrado a utilização de técnicas habituais de reanimação cardiorrespiratória¹ e em razão disso têm sido propostos vários meios farmacológicos^{7,8} visando a reversão desta complicação. Todavia o mais racional no tratamento da cardiotoxicidade seria a dissociação da bupivacaína dos

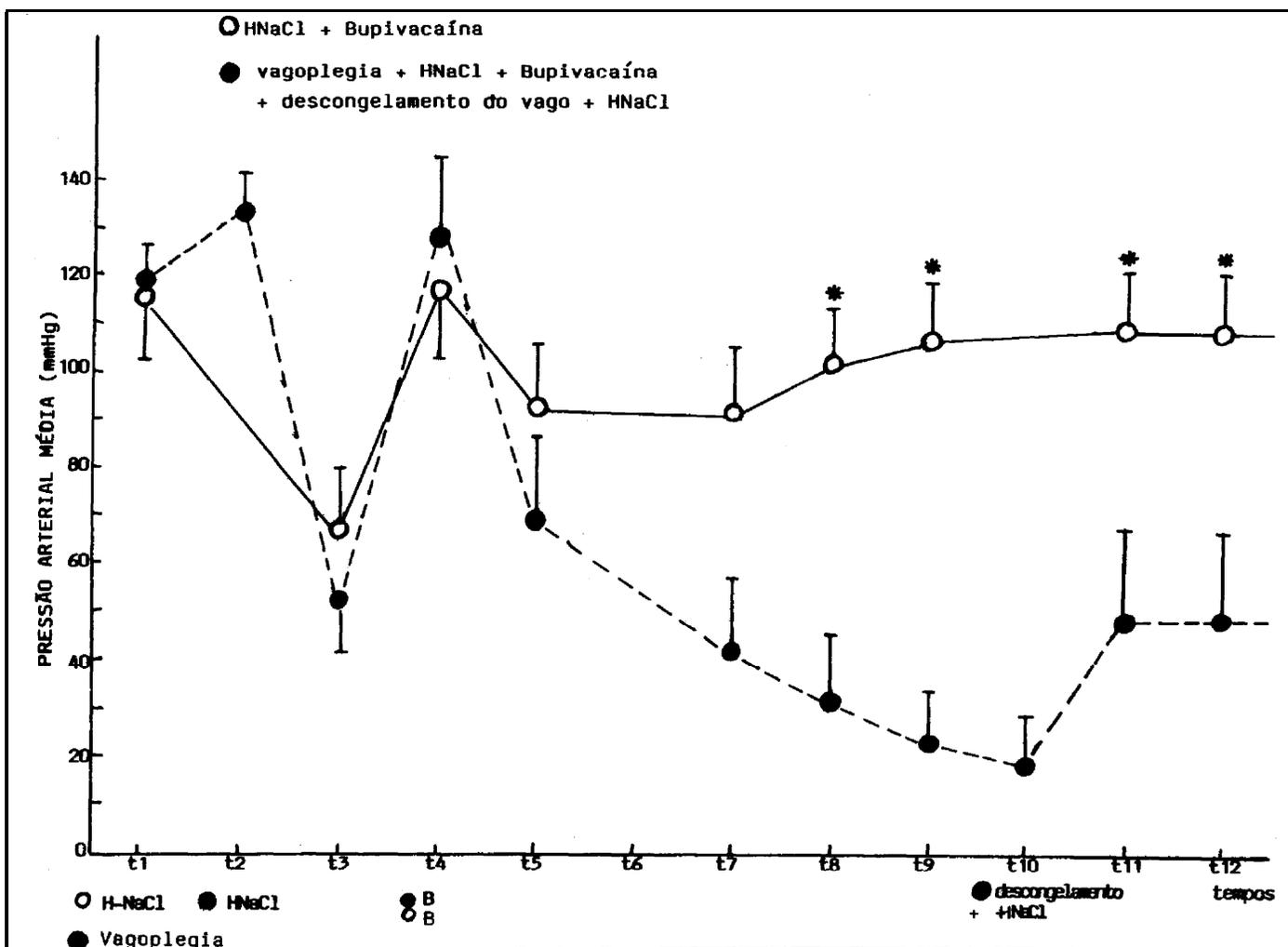


Fig.2 Valores médios da pressão arterial média induzida pela bupivacaína $6.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ em cães anestesiados, HNaCl infundida previamente à bupivacaína ($n = 6$). HNaCl infundida previamente à bupivacaína em animais submetidos a vagoplegia e subsequente descongelamento do vago, seguida da infusão de HNaCl ($n = 7$). Cada ponto representa a média \pm EPM.

HNaCl = solução hipertônica de NaCl (7,5%), $4\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$

B = bupivacaína $6.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

* $p < 0,05$

sítios de ligação nas células miocárdicas, acompanhada da melhora do desempenho da função cardiovascular.

A solução hipertônica de NaCl a 7,5% tem-se mostrado eficaz na reanimação de animais com grave choque hipovolêmico¹⁴, de pacientes em choque refratário¹⁵ ou em condições de hipovolemia¹⁶. O mecanismo responsável por estes efeitos é atribuído ao aumento da contratilidade miocárdica vasodilatação capilar generalizada e aumento do volume plasmático¹⁴. O ponto de partida para restaurar a

função circulatória normal parece ser um reflexo pulmonar vagal, disparado através de osmorreceptores pulmonares, sódio-sensíveis: a alta concentração de sódio, alcançando a circulação pulmonar, dispararia a resposta hemodinâmica, via vago. Estas propriedades se reproduzem no animal normovolêmico, no qual foi demonstrada melhora do desempenho cardíaco com esta solução¹⁷.

As primeiras evidências do papel do íon sódio na reversão do bloqueio anestésico foi demonstrado em nervo isolado: o bloqueio induzido pela cocaína foi

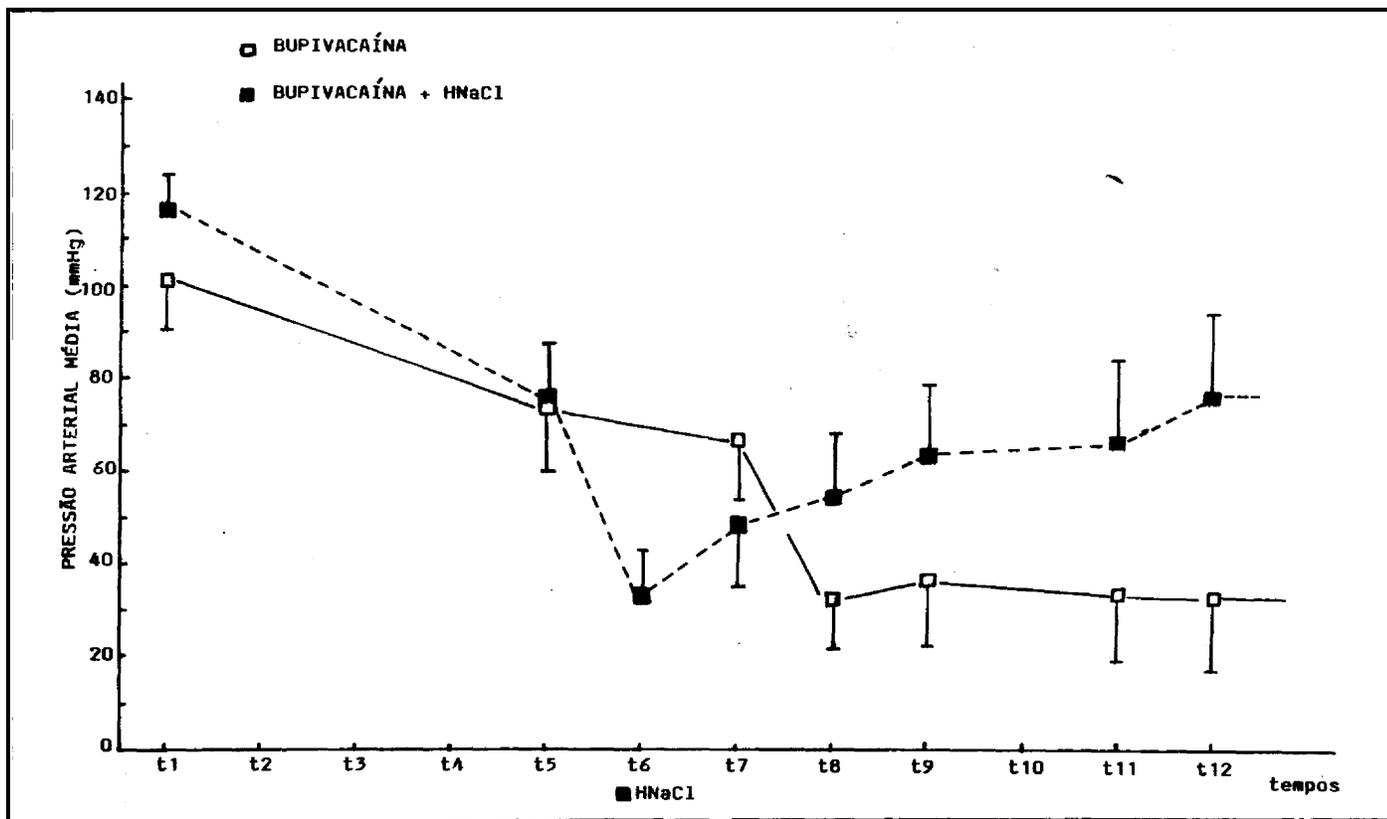


fig. 3 Valores médios da pressão arterial média, induzida pela bupivacaína $6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ em cães anestesiados. controle ($n = 9$). Bupivacaína seguida de infusão de HNaCl ($n = 10$). Cada ponto representa a média \pm EPM.

B = Bupivacaína $6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$.

HNaCl = solução hipertônica de NaCl (7,5%), 4 ml.kg^{-1} .

revertido com o aumento da concentração de sódio no líquido banhante¹⁸. Confirmando estas observações, demonstramos que a depressão da bupivacaína sobre o cronotropismo atrial, em coração isolado de cobaia, foi atenuada quando a concentração de sódio foi aumentada no líquido de perfusão, desviando a curva dose-resposta para a direita¹⁹.

Essas evidências nos conduziram à realização desta investigação, utilizando o cão como modelo experimental. Na dose tóxica de $6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$, a bupivacaína induziu depressão cardiovascular em todos os animais. Sendo o cão um animal mais resistente à cardiotoxicidade da bupivacaína, o estudo piloto demonstrou que nesta dose e na velocidade de injeção de 30 segundos, o efeito cardiopressor da bupivacaína conduzia ao colapso cardiovascular 66,66% dos animais (Figura 1).

Com base no mecanismo de ação da bupivacaína, isto é, a inibição do influxo de sódio nas células cardíacas³, o aumento da concentração do sódio determinado com o uso de HNaCl (Figura 4) poderia se constituir no impedimento da associação droga-receptor. Para testar esta hipótese, no Grupo II a HNaCl foi infundida previamente à bupivacaína ($6,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) e nossos resultados mostraram que a PAM diminuiu somente 20,23% do controle, se recuperando para manter-se estável até o final do experimento. A interpretação dos fatos pressupõe um papel exercido pelo sódio per se em nível de canal de sódio. Esta hipótese encontra respaldo "in vitro" quando demonstramos que na preparação da fibra de Purkinje de coração isolado de coelho, o tratamento com NaCl hipertônico impede a depressão de V_{max} devida à bupivacaína²¹. Também demonstra-

mos a eficácia desta solução nas alterações de condução cardíaca e nas arritmias ventriculares induzidas pela bupivacaína em cães, quando comparada a outros agentes hipertônicos²². Todavia o efeito hemodinâmico da solução hipertônica de NaCl deve desempenhar um papel fundamental na prevenção da cardiodepressão da bupivacaína. A infusão de HNaCl determina, por efeito direto, vasodilatação precapilar inicial e generalizada¹⁴. Observa-se no Grupo II uma diminuição da PAM, seguindo-se de imediato aumento desta, a qual suplanta os níveis pressóricos basais. Este efeito decorre do aumento do volume plasmático¹⁴ e do melhor desempenho da função cardíaca (aumento da contratilidade miocárdica, débito cardíaco e fluxo sanguíneo coronário)²³.

É atribuído às propriedades da HNaCl, a existência de um reflexo neural, via vago⁹. Para testar esta hipótese, a vagoplegia por congelamento (Grupo IV) não protegeu a cardiodepressão da bupivacaína (Figura 2). Este achado confirma estudos preliminares^{9,24} que demonstraram o mecanismo neural, via receptores pulmonares sódio-sensíveis para a ação do HNaCl. Com base em experimentação científica, é de se aventar ainda que a vagoplegia tenha alterado a farmacocinética da bupivacaína, desde que é atribuído ao pulmão um sítio extra-hepático de metabolismo de anestésicos locais²⁵ com participação na captação²⁶ e Possivelmente requerendo a integridade vagal para estas ações. O descongelamento dos vagos seguido da infusão de HNaCl reverteu a depressão hemodinâmica em 42,85% dos animais contribuindo para reforçar a hipótese do envolvimento do reflexo neural na proteção do NaCl hipertônico (Figura 2).

Quanto à reversão dos efeitos cardiodepressores induzidos pela bupivacaína a infusão da HNaCl se mostrou parcialmente eficaz em reverter a cardiodepressão. Dos casos estudados 60,00%, n = 10, se recuperam da depressão cardiovascular, embora a análise estatística não tenha mostrado significância, quando os Grupos I e III foram comparados entre si (Figura 2).

As evidências científicas indicam que o efeito do tratamento pelo NaCl hipertônico, sobre a cardiodepressão da bupivacaína deva ser considerado sob alguns aspectos: por exemplo a participação do sódio por se. A ligação da bupivacaína aos receptores do canal de sódio exerce efeitos depressores sobre a velocidade máxima de despolarização (Vmax)¹¹ e recentemente demonstramos que o aumento da concentração de sódio aumenta a Vmax e reverte a depressão da Vmax causada pela

bupivacaína¹⁹. Por outro lado, o efeito hemodinâmico descrito para a solução hipertônica induzindo melhora no desempenho cardíaco se manifesta pelo aumento da pré-carga conseqüente à expansão de volume, aumento da contratilidade do ventrículo esquerdo e redução da pós-carga. Assim a solução de NaCl hipertônica deve contribuir também para a diluição da bupivacaína na circulação e deve interferir na farmacocinética, visando estimular sua metabolização pelo aumento do fluxo hepático e sua eliminação. Nesse sentido tem sido utilizado a circulação extracorpórea²⁷ na intoxicação por bupivacaína por prover maior suporte circulatório ao organismo com melhora da perfusão tecidual e do fluxo sanguíneo hepático além de contribuir para a redistribuição da droga. Essa cadeia de eventos deve responder pela reversão dos efeitos hemodinâmicos da bupivacaína encontrados na maioria dos animais estudados. A ineficácia na HNaCl em reverter hemodinamicamente a intoxicação pela bupivacaína em 40,00% dos casos estudados (n = 10) pode-se atribuir a uma maior depressão nestes animais, da contratilidade cardíaca²⁸, disto resultando na incapacidade do miocárdio de se contrapor a diminuição da resistência vascular sistêmica inicial induzida pela vasodilatação precapilar generalizada²³.

Na Figura 3, os valores pressóricos observados nos tempos 6 e 7 evidenciaram efeito somatório da depressão cardiocirculatória da bupivacaína e da vasodilatação precapilar generalizada determinada pela HNaCl.

Essa hipótese merece um estudo acurado e dirigido para a depressão da contratilidade miocárdica induzida pela bupivacaína, nestas mesmas condições experimentais.

Concluindo, a HNaCl demonstrou ter efeitos sobre a intoxicação da bupivacaína, em prevenir e parcialmente reverter as alterações hemodinâmicas. Assim, esta solução pode vir a ser um instrumento coadjuvante na reanimação cardiovascular nos acidentes com anestésicos locais, particularmente a bupivacaína, em anestesia clínica.

Simonetti M P B, Cremonesi E, Rodrigues I J, Santos V A - Efeitos do cloreto de sódio hipertônico sobre a toxicidade cardiovascular da bupivacaína.

Foram estudados os efeitos da solução hipertônica de NaCl a 7,5% (HNaCl) sobre as alterações hemodinâmicas induzidas por doses tóxicas de bupivacaína (B) administradas em cães. Foram utilizados neste estudo 32 cães, anestesiados, ventilados artificial-

mente com ar e divididos em 4 grupos. Todos os animais receberam 6,5 mg.kg⁻¹ de bupivacaína, i.v., isoladamente (Grupo I), ou associada à infusão de 4 ml.kg⁻¹ de HNaCl 5 minutos antes (Grupo II), imediatamente após (Grupo III), ou com vagoplegia prévia mais infusão de HNaCl (4 ml.kg⁻¹) com posterior descongelamento do vago seguido de nova infusão de 4 ml.kg⁻¹ de HNaCl (Grupo IV). Na dose de 6,5 mg.kg⁻¹, i.v., durante 30 segundos, a bupivacaína induziu depressão circulatória em todos os animais do Grupo I, com colapso cardiovascular em 66,66% deles. A utilização de HNaCl (Grupo II) preveniu o colapso cardiovascular em 100% dos animais estudados ($p < 0,05$). O tratamento com HNaCl (Grupo III) reverteu as alterações hemodinâmicas, quando infundido imediatamente após a injeção de bupivacaína, na maioria dos animais estudados (60%). A vagoplegia por congelamento, realizado previamente à infusão de HNaCl (Grupo IV), foi ineficaz em atenuar a cardiodepressão da bupivacaína em 100% dos animais enquanto que após o descongelamento e nova infusão de HNaCl houve recuperação em 42,85% dos animais deste grupo. Estes achados sugerem o envolvimento do íon sódio, via reflexo neural, na proteção e tratamento da cardiodepressão induzida pela bupivacaína. Concluímos que a infusão de solução hipertônica de NaCl se mostrou útil na prevenção e tratamento da toxicidade cardíaca da bupivacaína.

Unitermos: ANESTÉSICO, Local: bupivacaína; COMPLICAÇÕES: toxicidade cardiovascular; VOLEMIA, Expansor: cloreto de sódico hipertônico

Simonetti M P B, Cremonesi E, Rodrigues I J, Santos V A - Efectos del cloreto de sodio hipertónico sobre la toxicidad cardiovascular de la bupivacaína.

Fueron estudiados los efectos de la solución hipertónica del NaCl al 7,5% (HNaCl) sobre las alteraciones hemodinámicas inducidas por dosis tóxicas de bupivacaína (B), administrada en perros. Fueron usados para éste estudio 32 perros, anestesiados, ventilados artificialmente con aire y divididos en 4 grupos. Todos los animales recibieron 6.5 mg.kg⁻¹ de bupivacaína, iv., aisladamente (Grupo I); o asociada a la infusión de 4 ml.kg⁻¹ de HNaCl 5 minutos antes (Grupo II); inmediatamente después (Grupo III); o con vagoplegia previa más infusión de HNaCl (4 ml.kg⁻¹) con posterior descongelamiento del vago, seguido de una nueva infusión de 4 ml.kg⁻¹, iv., durante 30 segundos (Grupo IV). En la dosis de 6,5 mg.kg⁻¹ la bupivacaína indujo depresión circulatoria en todos los animales del Grupo I, con colapso cardiovascular en 66,6% de ellos. La utilización de HNaCl (Grupo II) previnó el colapso cardiovascular en 100% de los animales estudiados ($p < 0,05$). El tratamiento con HNaCl (Grupo III) revertió las alteraciones hemodinámicas, cuando fue infundido inmediatamente después de la inyección de bupivacaína, en la mayoría de los animales estudiados (60%). La vagoplegia por congelamiento, previa a la infusión de HNaCl (Grupo IV), fue ineficaz para atenuar la cardiodepresión de la bupivacaína en 100% de los animales, mientras que después del descongelamiento y la nueva infusión de HNaCl, hubo recuperación en 42.85% de los animales de éste grupo. Estos hallazgos sugieren el envolvimento del ion sodio, vía reflejo neural, en la protección y tratamiento de la cardiodepresión inducida por la bupivacaína. Concluimos que la infusión de solución hipertónica de NaCl se mostró útil en la prevención y tratamiento de la toxicidad cardíaca de la bupivacaína.

REFERÊNCIAS

1. Albright G - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-287.
2. Marx-G F- Cardiotoxicity of local anesthetics - The plot thickens. *Anesthesiology* 1984; 60:3-5.
3. Clarkson C W, Hodeghem L M- Mechanism for bupivacaine depression of cardiac fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1965; 62:396.
4. Block A, Covino B G - Effect of local anesthetic agent on cardiac conduction and contractility. *Reg Anesth* 1981; 6: 55-61.
5. Hotvedt R, Refsum H, Helgesen K G - Cardiac electrophysiology and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. *Anesth Analg* 1985; 64: 388-94.
6. Nath S, Haggark G, Reiz S - Differential depressant and electrophysiologic cardiotoxicity of local anesthetics: An experimental study with special reference to lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1966; 65:1263-1270.
7. De Jong R H, Davis N L- Treating bupivacaine arrhythmias: preliminary report *Reg Anesth* 1981; 6: 99-102.
8. Kasten GW, Martin ST - Bupivacaine cardiovascular toxicity. Comparison of treatment with bretylium and lidocaine. *Anesth Analg* 1985; 64:911-916.
9. Lopes O U, Pontieri V, Rocha e Silva Jr. M, Velasco I T - Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock: role of the innervated lung. *Am J Physiol* 1981; 241:H883-H889.
10. Snedecor G W, Cochran W G - Statistical methods. Ames State University Press Iowa, 1974.

11. Moller R A, Covino B G - Cardiac electrophysiologic effects of lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 1986; 67:1-8.
12. Lynch G- Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine and lidocaine. *Anesth Analg* 1986; 65:551-559.
13. Cronau L H, Merin R G, Abouleish E, Steemberg M, Melgarejo AB - Functional and metabolic effects of bupivacaine and lidocaine in the perfused working rat heart *Anesth Analg* 1988-67:929-935.
14. Velasco I T, Pontlerl V, Rocha e Silva Jr M, Lopes O U - Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980; 239: H664-H673.
15. De Felipe J Jr., Timoner J, Velasco IT, Lopes O U, Rocha e Silva M - Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 1980; 8; 1002-1004.
16. Auler J O C, Pereira M H C, Gomide-Amaral R V, Stolf N G, Jatene A D, Rocha e Silva M - hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride during surgical treatment of aortic aneurysms. *Surgery* 1987; 5:594-601.
17. Klen C D, Kramer G C- Cardiac performance following hypertonic saline. *Brazilian J Med Biol Res* 1988; 22:2456-248.
18. Condrus G A - Study on the mechanism of action of cocaine on amphibian peripheral nerve. *Am J Physiol* 1961; 61: 243-249.
19. Simonetti M P B- Estudo comparativo dos efeitos da lidocaína, bupivacaína e etidocaína em átrio direito isolado de cobaia. *Rev Bras Anest* 1980; 6:423-430.
20. Kasten G W, Martin S- Comparison of resuscitation of sheep and dog after bupivacaine-induced cardiovascular collapse. *Anesth Analg* 1986; 65: 1029-1032.
21. Simonetti MPB, Moller R A, Covino B G - Hypertonic saline reverses bupivacaine-induced depression of rabbit Purkinje fibers depolarization Vmax. *Brazilian J Med Biol Res* 1989; 22: 1393-1396.
22. Scalabrini A, Simonetti M P B, Velasco IT, Rocha e Silva M - Hypertonic NaCl antagonizes cardiac arrhythmia induced by bupivacaine. *Brazilian J Med Biol Res* 1989;249-252.
23. Klen ND, Kramer G C, White D A- Immediate increase in cardiac contractility following hypertonic saline infusion. IV international Symposium on Hypertonic resuscitation. Heidelberg F R G. Abstracts.
24. Jounes RN, Aun F, Tomida R M, Brolini D - The role of lung innervation in the hemodynamic response to hypertonic sodium chloride solutions in hemorrhagic shock. *Surgery* 1985; 98:900-906.
25. Akerman B, Astron A, Ross S, Telc A - Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. *Acta Pharmacol Toxicol* 1966; 24:389-403.
28. Rothstein P, Arthur G R, Feldmans H S, Covino B G -The lung modifies arterial concentration of bupivacaine in humans. *Reg Anesth* 1983; 8: 44-49
27. Long W B, Rosenblum S, Grady I P- Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989;68:403-406.
28. Liu PL, Feldman, Covino B M, Giasi R, Covino B G - Acute cardiovascular toxicity of intravenous amida local anesthetics in anesthetized ventilated dogs. *Anesth Analg* 1982; 61:317-322.