

Cardiotoxicidade da Bupivacaína Comparada a Lidocaína Tempo de Reversão da Parada Atrial‡

M. P. B. Simonetti, TSA¶ & D. Nigro§

Simonetti M P B, Nigro D — A comparative study of lidocaine and bupivacaine cardiotoxicity in the guinea pig atrium. Rev Bras Anest, 1985; 35: 1: 13 - 17

The relative potencies of bupivacaine and lidocaine were compared concerning the atrial chronotropic and inotropic properties. Cumulative dose-effect curves were performed and the effective 50% concentration (EC_{50}) determined. The atrial beating recovery time was also determined. The EC_{50} 's for lidocaine and bupivacaine computed from the chronotropic cumulative dose-effect curves in the right atria were, respectively, $4,40 \times 10^{-4}$ M and $0,7 \times 10^{-4}$ M ($p < 0,05$). The slopes of the dose-effect regression line were also significantly different. The EC_{50} 's for lidocaine and bupivacaine computed from inotropic cumulative dose-effect curves in the left atria were, respectively, $1,29 \times 10^{-4}$ M and $0,25 \times 10^{-4}$ M ($p < 0,05$). The slope of the dose-effect regression lines, however, were not significantly different. The time for recovery of right atrial spontaneous was of 3 min 48 sec for lidocaine and of 14 min 42 sec ($n = 50$, $p < 0,05$) for bupivacaine. These results show that bupivacaine is a more potent cardiotoxic agent than lidocaine, and the time necessary for spontaneous atrial contraction recovery is significantly longer for bupivacaine.

Key - Words: ANESTHETICS: local, bupivacaine, lidocaine; ANIMAL: guinea-pig; HEART: atrium; TOXICITY: local anesthetic

OS ANESTÉSICOS locais (AL) diferem de muitos outros agentes terapêuticos pois são normalmente aplicados em áreas específicas do organismo. Os nervos periféricos são o alvo de sua principal ação farmacológica. Entretanto, podem ser absorvidos e exercer efeitos em todas as membranas excitáveis com especial relevância à membrana da célula cardíaca. No coração exercem ações depressoras dose-dependente. O grau de intensidade da depressão é função da potência relativa, determinada em nervo isolado¹.

O interesse despertado com a utilização terapêutica da lidocaína, como agente antidisrítico propiciou a realização de estudos "in vivo" e "in vitro"^{2,5} que contribuíram para a elucidação dos efeitos cardíacos dos AL. Atualmente têm sido em-

pregados com frequência na clínica, anestésicos locais muito potentes e com duração de ação prolongada. Estes agentes são altamente lipossolúveis e se ligam intensamente as proteínas⁶.

Em 1979, Albright⁷ relatou casos de súbito colapso cardiovascular com a bupivacaína e etidocaína conseqüente a superdosagem por injeção venosa acidental, quando da realização de bloqueios regionais. O colapso cardíaco caracterizava-se por ser de ressuscitação difícil e tardia. Devido à suas propriedades fisicoquímicas esses anestésicos locais penetrando mais facilmente nas células das membranas cardíacas, determinariam maior cardiodepressão do que os anestésicos locais menos lipossolúveis. Por outro lado, o tempo de ação cardiodepressor é função de sua maior ligação às proteínas. Face à gravidade desta nova complicação da anestesia regional, a investigação animal se faz necessária, atendendo as sugestões de Albright⁷, com o intuito de elucidar os efeitos cardiodepressores de anestésicos locais de longa duração de ação. Neste sentido, este trabalho foi conduzido, utilizando como modelo experimental o marcapasso e miocárdio atriais de cobaio. A presente investigação visou comparar os efeitos cardiotoxícos da bupivacaína com lidocaína no cronotropismo e inotropismo e determinar o tempo necessário para a reversão das paradas atriais dos átrios direito e esquerdo de cobaia.

METODOLOGIA

Foram utilizadas cobaias albinas (*Cavia procellus*), adultas, de ambos os sexos, pesando de 300 a

‡ Extraído da Tese de Doutorado apresentada no Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, defendida em 05/09/1983 e apresentada como Tema Livre e premiada no XXX Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Fortaleza, CE.

¶ Professor Assistente do Departamento de Farmacologia do I.C.B. da USP e Anestesiologista do Hospital Brigadeiro, SP e Hospital Universitário/USP

§ Professor Doutor do Departamento de Farmacologia do I.C.B. da USP

Correspondência para M. P. B. Simonetti
Alameda Franca, 1436/161
01422 - São Paulo, SP

Recebido em 14 de maio de 1984

Aceito para publicação em 17 de julho de 1984

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

550 g. Os animais foram sacrificados mediante concussão cerebral e submetidos à sangria através da incisão nos grandes vasos cervicais. Após toracotomia mediana, os átrios foram imediatamente retirados. O átrio direito foi preparado segundo a técnica de Hawkins⁸. O átrio esquerdo foi fixado a um eletrodo bipolar de platina. Os átrios foram colocados em cubas contendo 15 ml de solução nutriente de Krebs-Henseleit modificada com a seguinte composição milimolar: - Ácido ascórbico, 0,11; bicarbonato de sódio, 25,00; cloreto de cálcio, 2,50; cloreto de potássio, 4,70; cloreto de sódio 113,00; fósforo biácido de potássio, 1,10; glicose, 11,00 e sulfato de magnésio, 1,10. Os experimentos foram iniciados após período de estabilização de 60 min. A solução nutriente foi renovada a cada 15 min. A frequência e a contração atriais, foram registradas em um fisiógrafo E & M Narco Bio System por meio de transdutor isométrico Microdisplacement Myograf Transducer F. 50 (Figura 1).

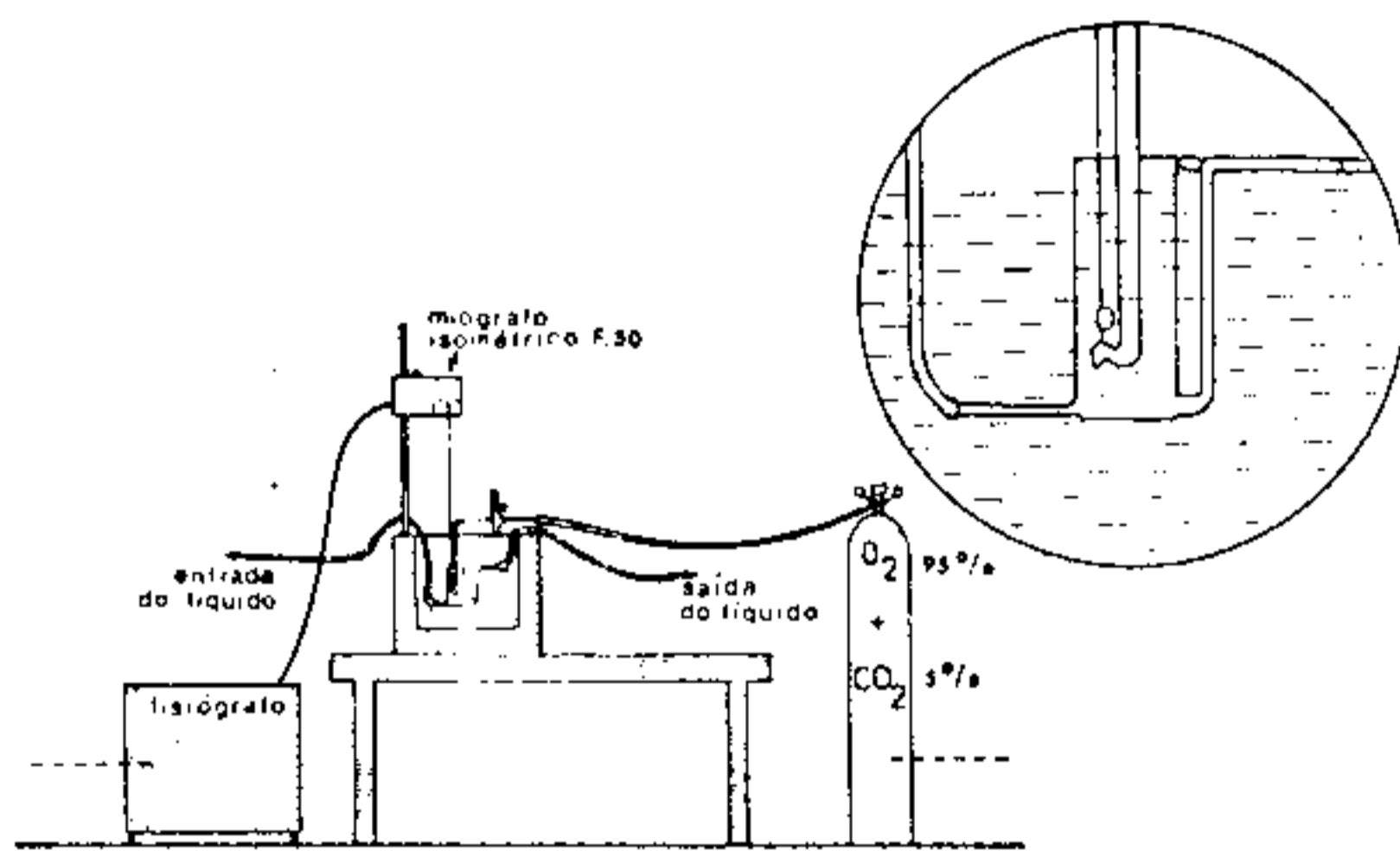


Fig 1 Esquema da aparelhagem utilizada para a realização dos experimentos.

Átrio direito: durante todo o experimento as peças foram mantidas sob tensão constante de 1 g e em cada átrio foi efetuada apenas uma curva concentração-efeito completa e cumulativa (CCE) segundo técnica de Van Rossum⁹ à lidocaína e à bupivacaína.

Átrio esquerdo: após 30 min de estabilização iniciou-se a estimulação elétrica em condições de reobase, determinando-se individualmente a curva de cronoxia e a tensão na qual obtém-se a resposta máxima do músculo. A duração do limiar do estímulo foi em média 0,2 ms, a intensidade foi de $2,26 \pm 0,6$ V e a frequência de 1 Hz (Estimulador SI-10-Narco Bio-System). As CCE foram efetuadas em cada átrio após 30 min de estimulação elétrica.

Reversão do bloqueio: Após as paradas atriais foi feito um estudo do tempo necessário para reversão do efeito dos AL, mediante sucessivas trocas do conteúdo da cuba por solução nutriente isenta de droga. O tempo foi cronometrado até o início da recuperação atrial.

Os animais foram divididos em dois grupos.

Grupo I - estudo das respostas cronotrópicas: Foram realizadas CCE à lidocaína e bupivacaína a partir de concentração de 10^{-6} M até a concentração que determinou a parada atrial; Grupo II - estudo das respostas inotrópicas: Foram realizadas CCE à lidocaína e bupivacaína a partir da concentração de 10^{-6} M até a concentração que determinou a parada atrial. A CE_{50} (concentração molar da droga que produz efeito igual a 50% do efeito máximo em experimentos individuais) de ambos os grupos experimentais foram analisadas usando-se a análise de variância e o teste de Scheffé¹⁰. Foram utilizados valores individuais das CE_{50} . As inclinações e os interceptos das retas de regressão linear, calculados através do método dos quadrados mínimos a partir das variações de frequência e da força de contração foram comparados entre si através do teste "t"¹¹. O nível de significância de 5% foi adotado para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Grupo I - A adição de lidocaína e bupivacaína ao líquido nutriente determinou diminuição dose-dependente da frequência atrial (figura 2). A comparação entre os interceptos e as inclinações das retas

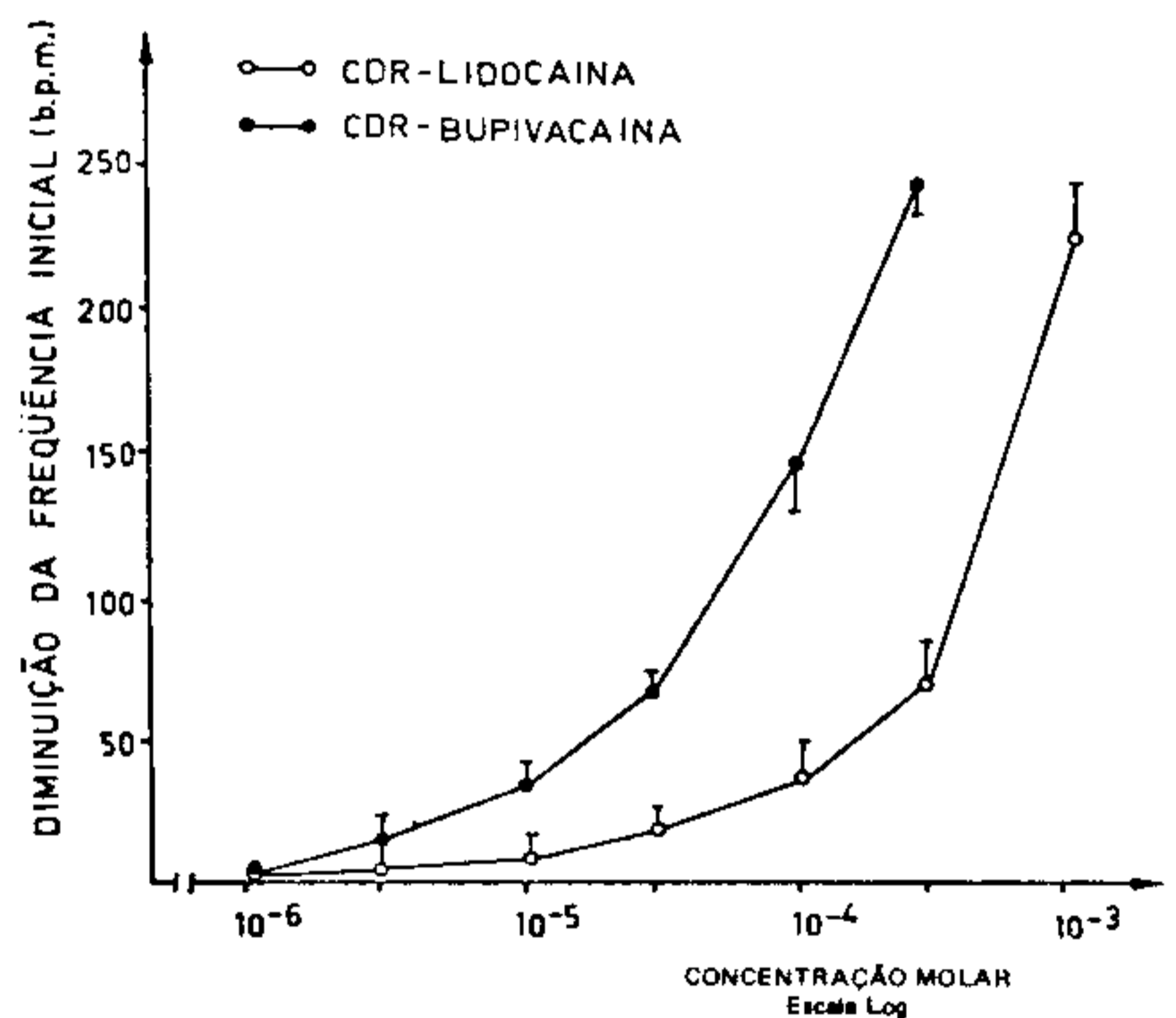


Fig 2 Curva concentração-efeito médias da lidocaína e da bupivacaína em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média de 6 experimentos. As barras verticais indicam os erros padrão da média.

de regressão linear obtidas a partir das CCE aos anestésicos locais mostra uma diferença significativa, o mesmo ocorrendo com as CE_{50} . (Tabela 1).

Grupo II - A adição de bupivacaína e lidocaína ao líquido nutriente determinou diminuição dose-dependente da força de contração atrial (figura 3). A comparação entre os interceptos e as inclinações das retas de regressão linear obtidas a partir das CCE à lidocaína e bupivacaína mostrou que não houve diferença significativas entre as mesmas, en-

Tabela I — Nesta tabela estão apresentados os valores dos interceptos (a) e das inclinações (b) das retas de regressão linear, obtidos através do método dos quadrados mínimos, a partir das CCE à lidocaína e a bupivacaína, na frequência de átrio direito isolado de cobaia. Os valores "t" foram obtidos mediante comparação dos interceptos (t_0) e das inclinações (t_1) das retas de regressão. À direita estão apresentados os valores das CE_{50} (limites fiduciais).

GRUPOS	$y = a + bx$	t_0	t_1	GL	CE_{50}^a X10 ⁻⁴ M
LIDOCAÍNA	155,59 + 29,33 x	7,72*	6,46*	50	4,40 (4,13 - 4,69)
BUPIVACAÍNA	461,04 + 83,55 x				0,70 (0,37 - 0,91)*

a = média geométrica da concentração molar da droga que produz um efeito igual a 50% do efeito máximo (limites fiduciais).

* p < 0,05

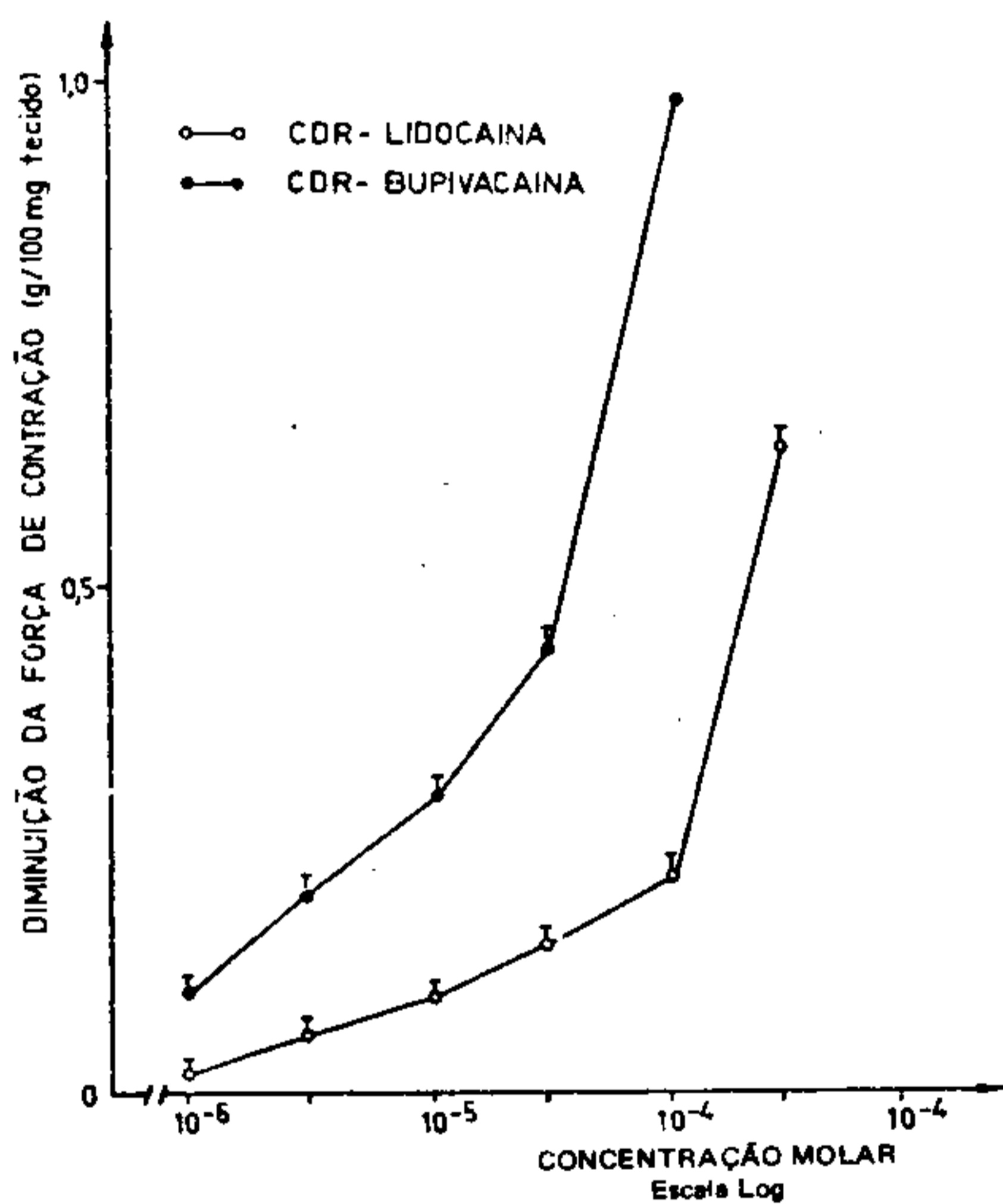


Fig 3 Curvas concentração-efeito médias de lidocaína e bupivacaína em átrios esquerdos isolados de cobaia, estimulados eletricamente. Cada ponto representa a média de 6 experimentos. As barras verticais indicam os erros padrão da média.

quanto que as CE_{50} diferiram entre si. (Tabela II).

Estudo da reversão do bloqueio: - O tempo de reversão do bloqueio atrial determinado pela lidocaína e bupivacaína no cronotropismo e inotropismo atriais mostrou os seguintes valores: lidocaína 3 min 48 s ± 12 s; bupivacaína 14 min 42 s ± 22, s (Tabela III).

DISCUSSÃO

Os anestésicos locais são utilizados por via venosa, como antidisrítmicos. Neste particular, destaca-se a lidocaína cuja eficácia é reconhecida na re-

versão das disritmias ventriculares^{2,3,12}. Embora os AL de longa duração de ação (bupivacaína) tenham sido ensaiados como antidisrítmicos¹³ os resultados foram desapontadores¹⁴.

Altas concentrações plasmáticas, quer sejam decorrentes da absorção sistêmica ou da injeção acidental de AL na veia, quando da realização de bloqueios regionais com anestésicos de longa duração de ação, têm sido responsabilizadas por graves acidentes. Numerosos casos foram relatados^{7,15,18} nas quais, o súbito colapso cardiovascular com ressuscitação difícil e tardia, senão impossível, caracterizam esta nova complicação da anestesia regional. Visando esclarecer esse efeito cardiodepressor, as pesquisas "in vivo" e "in vitro" foram intensificadas com a bupivacaína e etidocaína.

Embora existam controvérsias nos casos reportados por Albright⁷ quanto a coexistência de hipoxia, como fator etiológico da difícil reversibilidade do colapso cardiovascular, evidências recentes demonstram potenciação da toxicidade da bupivacaína, frente a uma condição de acidose-hipoxia^{19,20}. Por outro lado, tem-se atribuído à hipercalemia²¹ e à gravidez²², o agravamento dos efeitos cardiotoxícos da bupivacaína.

Apesar de pesquisas animais terem enriquecido a literatura nestes últimos cinco anos, quanto aos efeitos cardiodepressores de AL de longa duração de ação, não encontramos referências aos efeitos desses anestésicos locais no miocárdio atrial de cobaia. Ao adotarmos este modelo experimental, procuramos atingir duas populações de células: o átrio direito com características de marcapasso e perfil eletrofisiológico peculiar e o átrio esquerdo sem característica de automaticidade²³.

Ao compararmos os dois anestésicos sobre os átrios direitos e esquerdo de cobaia, procuramos com doses iguais, verificar o comportamento da bupivacaína e lidocaína quanto à potência e duração

Tabela II — Nesta tabela estão apresentados os valores dos interceptos (a) e das inclinações (b) das retas de regressão linear, obtidas através do método dos quadrados mínimos, a partir das CCE à lidocaína e a bupivacaína, na força de contração de átrio esquerdo isolado de cobaia e estímulos eletricamente. Os valores "t" foram obtidos mediante comparação dos interceptos (t_0) e das inclinações (t_1) das retas de regressão. À direita estão apresentados os valores das CE_{50} (limites fiduciais).

GRUPOS	$y = a + bx$	t_0	t_1	GL	CE_{50}^a X 10^{-4} M
LIDOCAÍNA	$0,57 + 0,09 x$	0,52§	0,14§	39	1,29 (1,15 - 1,45)
BUPIVACAÍNA	$0,80 + 0,11 x$				0,25 (0,14 - 0,43)*

a = média geométrica da concentração molar da droga que produz um efeito igual a 50% do efeito máximo (limites fiduciais).

§ - não significativo * - $p < 0,05$

Tabela III — Média \pm SD dos tempos de reversão da parada atrial em átrios direito e esquerdo de cobaia, determinada pela lidocaína e bupivacaína. A cronometragem foi realizada após parada atrial e troca sucessivas da solução nutriente, por solução nutriente isenta de anestésico local, até o início da recuperação atrial.

Grupos	Tempo	n
Lidocaína	3 min 48 s \pm 12 s	50
Bupivacaína	14 min 42 s \pm 22 s	50

n = número de experimentos.

da atividade depressora. Os resultados da presente investigação permitem concluir que à exemplo do que ocorre no nervo a bupivacaína é mais potente e tem duração de ação mais prolongada, quando comparada à lidocaína, no marcapasso atrial. Este achado é demonstrado pelo desvio à esquerda da curva da bupivacaína em relação a da lidocaína ($p < 0,05$). Quanto à força de contração atrial, embora a curva da bupivacaína não tenha diferido da lidocaína, as CE_{50} foram significativamente diferentes. Este resultado permite-nos afirmar a presença de maior sensibilidade do nó sino-atrial aos efeitos depressores dos anestésicos de longa duração de ação, como a bupivacaína.

Simonetti M P B, Nigro D — Cardiotoxicidade da bupivacaína comparada à lidocaína: Tempo de reversão da parada atrial. *Rev Bras Anest*, 1985; 35: 1: 13 - 17

Foi investigada a potência relativa da bupivacaína comparada à lidocaína no cronotropismo e inotro-

Os nossos resultados demonstram ainda que a bupivacaína tem uma duração de ação cerca de quatro vezes maior que a da lidocaína, comprovada pelo tempo de demora na reversão do bloqueio. Este resultado confirma dados de literatura²⁴.

Segundo Covino²⁵, a lipossolubilidade parece ser o principal determinante da potência intrínseca do anestésico local, enquanto a capacidade de ligação às proteínas parece estar relacionada à duração da atividade anestésica. Em estudos conduzidos em fibra nervosa, a bupivacaína tem uma potência intrínseca quatro vezes superior à da lidocaína⁶. Por outro lado, a capacidade de ligação às proteínas dos AL de longa duração de ação é muito maior que a da lidocaína.

Em geral, os receptores envolvidos na ação dos AL são tidos como de natureza proteica. Assim, os AL tenderão a permanecer no sítio receptor do canal de sódio por um período de tempo mais prolongado, resultando numa duração mais prolongada da atividade anestésica²⁵. Recente evidência demonstra que o sítio de ação dos AL em fibras de Purkinje é o canal de sódio e o bloqueio se faz através das formas moleculares e iônicas²⁶.

Em suma: o maior efeito cardiodepressor da bupivacaína comparada à lidocaína é função de suas propriedades físicoquímicas no que tange à lipossolubilidade e à ligação às proteínas e as membranas excitáveis do miocárdio atrial comportam-se como membranas das células nervosas quanto aos efeitos depressores da bupivacaína e lidocaína.

Simonetti M P B, Nigro D — Cardiotoxicidad de la bupivacaína comparada a la lidocaína: Tiempo de reversión de la parada atrial. *Rev Bras Anest*, 1985; 35: 1: 13 - 17

Fue investigada la potencia relativa de la bupivacaína comparada a la lidocaína en el cromotropismo e

pismo atriais. Curvas concentração-efeito cumulativas (CCE) foram realizadas e estabelecidas as CE_{50} (concentração eficaz 50%). Foi ainda investigado o tempo necessário para a reversão das paradas atriais. Com base nos resultados obtidos pode-se concluir: a) a bupivacaína é mais cardiotoxica que a lidocaína; b) o tempo de reversão das paradas atriais é quatro vezes maior para a bupivacaína do que para a lidocaína; c) os anestésicos locais estudados nos atrios direito e esquerdo reproduzem o mesmo comportamento que no nervo, quanto à potência e duração de ação.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, bupivacaína, lidocaína; ANIMAL: cobaio; CORAÇÃO: átrio; TOXICIDADE: anestésico, local

inotropismo atriales. Curvas concentración-efecto acumulativas (CCE) fueron realizadas y establecidas las CE_{50} (concentración eficaz 50%). Fue también investigado el tiempo necesario para la reversión de las paradas atriales. Con base en los resultados obtenidos se puede concluir: a) la bupivacaína es más cardiotoxica que la lidocaína; b) el tiempo de reversión de la paradas atriales es cuatro veces mayor para la bupivacaína de que para la lidocaína; c) los anestésicos locales estudiados en los atrios derecho e izquierdo reproducen el mismo comportamiento que en el nervio, cuanto a la potencia y duración de la acción.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Block A, Covino B G – Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. *Regional Anesthesia*, 1981; 6: 55 - 61.
2. Harrison D C, Sprouse J H, Morrow A G – The antiarrhythmic properties of lidocaine and procaine amide; clinical and physiological studies of their cardiovascular effects in man: *Circulation*, 1963; 28: 486 - 491.
3. Klein S W, Sunderland R I L, Morch J E – Hemodynamic effects of intravenous lidocaine in man. *Can Med Assoc J*, 1968; 99: 472 - 5.
4. Davis L D, Tente J V – Electrophysiologic actions of lidocaine on canine ventricular muscle and Purkinje fibres. *Cir. Res*, 1969; 24: 639 - 55.
5. Bigger J T, Mandel W J – Effects of lidocaine on conduction in canine Purkinje fibers and at the ventricular muscle-Purkinje fiber junction *J Pharmacol Exp Ther*, 1970; 172: 239 - 254.
6. Covino B G, Vassallo H G – *Local Anesthetics: Mechanism of Action and Clinical Use*. New York, Grune e Stratton, 1976.
7. Albright G A – Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine, Editorial Views. *Anesthesiology*, 1979; 51: 285 - 287.
8. Hawkins D F – Studies on veratrum alkaloids XXXIV. Actions of veratramina on spontaneously beating guinea pig atrium preparations. *J Pharmacol Exp Ther*, 1962; 137: 307 - 312.
9. Van Rossum J M – Cumulative dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drugs parameters. *Arch Int Pharmacodyn. Ther*, 1963; 143: 299 - 330.
10. Snedecor G W, Cochran W G – *Statistical methods* 6 ed. Ames Iowa State Univ. Press, 1974.
11. Bowker A H, Lieberman G J – *Handbook of industrial engineering and management*, 1ed. California, Prentice Hall Inc. Stanford, 1955.
12. Rosen M R, Hoffman B F, Wit A L – Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias V. Cardiac antiarrhythmic effects of lidocaine. *Am Heart J*, 1975; 89: 526 - 536.
13. Boettner R B, Dumbar R, Haley J V, Morrow D H – A comparison of the antiarrhythmic effects of bupivacaine and lidocaine. *Sth Med. J*, 1972; 65: 1328 - 1330.
14. de Jong R H – *Local anesthesia*. 2nd ed Springfield, Charles C Thomas, 1977.
15. Davis N L, de Jong R H – Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. *Anesth Analg*, 1982; 61: 62 - 64.
16. Moore D C, Scurlock J E – Possible role of epinephrine in prevention or correction of myocardial depression associated with bupivacaine. *Anesth Analg*, 1983; 62: 450 - 453.
17. Rosemerg P H, Kalso E A, Tuominen N K, Linden H B – Acute bupivacaine toxicity as result of venous leakage under the tourniquet cuff during a Bier block. *Anesthesiology*, 1983; 58: 95 - 98.
18. Kenneth C A, Fahimeh Z – Bupivacaine cardiotoxicity in pregnant patient with mitral valve prolapse. *Anesthesiology*, 1983; 58: 596 - 600.
19. Sage D, Feldman H S, Datta S, Covino B C – Influence of lidocaine and bupivacaine on isolated guinea pig atria in presence of acidose and bupivacaine on isolated guinea pig atria in presence of acidose and hipoxia, *Anesthesiology*, 1982; 57: A 197.
20. Thingpen J W, Kotelko D M, Shnider S M, Foutz S E, Levinson G, Koike M, Rosen M A – Bupivacaine cardiotoxicity in hypoxic acidotic sheeps. *Anesthesiology*, 1983; 59: A 204.
21. Avery P, Redon D, Schaenzer G, Rusy B – Cerebral and cardiac toxicity of bupivacaine in presence of normokalemia versus hypercalcemia. *Anesthesiology*, 1981; 55: A 164.
22. Morishima H O, Pedersen H, Finster M, Hiraoka H, Feldman H S, Arthur G R, Covino B G – Is bupivacaine more cardiotoxic than lidocaine? *Anesthesiology*, 1983; 59: A 409.
23. De Haan L, Development of pacemaker tissue in the embronic heart. *Ann N Y Acad Sci*, 1965; 127: 7 - 12.
24. Loehning R W, Tans R D – Bupivacaine is more cardiotoxic than lidocaine. *Anesthesiology*, 1981; 55: A 165.
25. Covino B G – Pharmacology of local anesthetic agents in *Seminars in Anesthesia*, 1983; Vol II: 1.
26. Gliklich J I, Hoffman B F – Sites of action and active forms of lidocaine and some derivatives on cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res*. 1978; 43: 638 - 651.

RESPOSTA DO VOLUME PULMONAR E DA DISTRIBUIÇÃO VA/Q Á ANESTESIA VENOSA E INALATÓRIA EM OVELHAS

As alterações da difusão de gases pelo pulmão durante a anestesia, podem ser decorrentes de vários fatores como respiração superficial, alteração na distribuição, redução do volume pulmonar, oclusão das vias aéreas, redução da vasoconstrução regional pulmonar linfóxica, atelectasia. A hipótese proposta é de que a redução do volume pulmonar (FRC) é o mecanismo responsável pelo aumento do "Shunt" pulmonar. Para testá-la foram estudadas 8 ovelhas adultas, anestesiadas com uma semana de intervalo, alternativamente com halotano a 1,25 - 1,75% em O₂ a 40% e N₂O, pentobarbital sódico 10 mg. kg⁻¹ IV de indução com doses adicionais de 50 a 100 mg.

Os valores encontrados foram comparados com os obtidos com os animais acordados. Nesses animais foram estudados:

- 1) - Diferenças entre as alterações da FRC;*
- 2) - Diferenças nas alterações das trocas gasosas;*
- 3) - Correlação entre as modificações das trocas gasosas com as variações do volume pulmonar;*
- 4) - Correlação das diferenças entre os anestésicos com a simples alteração do padrão respiratório.*
- 5) - Gasimetria.*

Os resultados mostraram que a anestesia com o Pentobarbital não determinou alterações nos graus sanguíneos nem na relação VA/Q, no "Shunt" intrapulmonar ou FRC tanto com ventilação espontânea como mecânica. A anestesia com o halotano, por outro lado, induziu redução da PaO₂, aumento do "shunt" e da VA/Q redução da RFC, tanto com ventilação espontânea como mecânica. Houve diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas de anestesia.

Os resultados sustentam a hipótese de que existe uma correlação das variações do "shunt" pulmonar com as modificações da FRC, isto é, se a FRC não variar, não vai ocorrer aumento do "shunt".

(Lung volume and VA/Q distribution response to intravenous versus inhalation anesthesia in sheep. R. Duck, M. Rathbum e G. Greenburg. Anesthesiology, 1984; 61: 55 - 65).

COMENTÁRIOS: *O efeito mais favorável do pentobarbital em relação ao halotano sobre o "shunt" pulmonar e o FRC é inesperado. Os próprios autores sugerem que tal fato decorra de uma redução na vasoconstrição pulmonar hipóxica pelo halogenado. Contudo não afastam a possibilidade do efeito do N₂O, associado ao halotano, que foi substituído pelo nitrogênio nos experimentos com o pentobarbital. (Cremonesi E).*