

ANGELO MANOEL GRANDE CARSTENS

**ANÁLISE POR IMAGEM INFRAVERMELHA DIGITAL DO EFEITO
VASOMOTOR DA INTOXICAÇÃO AGUDA DA BUPIVACAÍNA E DA
LEVOBUPIVACAÍNA VIA INTRAPERITONEAL EM RATOS**

**CURITIBA
2008**

ANGELO MANOEL GRANDE CARSTENS

**ANÁLISE POR IMAGEM INFRAVERMELHA DIGITAL DO EFEITO
VASOMOTOR DA INTOXICAÇÃO AGUDA DA BUPIVACAÍNA E DA
LEVOBUPIVACAÍNA VIA INTRAPERITONEAL EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elizabeth Milla Tambara

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcos Leal Brioschi

Coordenador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

CURITIBA

2008

Carstens, Angelo Manoel Grande

Análise por imagem infravermelha digital do efeito vasomotor da intoxicação aguda da bupivacaína e da levobupivacaína via intraperitoneal em ratos / Angelo Manoel Grande Carstens. – Curitiba, 2008.

58 f. il.

Orientadora: Prof. Dra. Elizabeth Milla Tambara.
Dissertação – (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

1.Imagem infravermelha 2.Bupivacaína. 3.Efeito vasomotor.
4.Levobupivacaína. 5.Ratos wistar. I.Titulo.

NLM: WO 200

A minha esposa Luciane, pelo apoio e compreensão.

Aos meus pais Manoel e Angela, pela educação e amor.

Ao meu irmão Márcio, pela amizade.

Aos meus tios Kassin e Rose, pelo carinho.

À Tereza, pela dedicação.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Elizabeth Milla Tambara, minha orientadora, pela comunhão de sua sabedoria e amizade, e por sua dedicação na revisão crítica desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Marcos Leal Brioschi, meu co-orientador, pelo incentivo e por orientações criteriosas neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia, por seu espírito acadêmico e por lutar pelo aprimoramento da Pós-Graduação.

Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, por acreditar e investir na potencialidade de cada aluno.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos, meu agradecimento pela oportunidade do aprendizado e por acreditar na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Viriato Coelho Vargas, pelo apoio e estímulo.

Ao Dr. Jone Antunes de Oliveira, pelos valiosos ensinamentos.

Ao Dr. Daniel Colman, por sua dedicação e auxílio inestimáveis.

Ao Dr. Adriano Ricardo Badotti Bittencourt, pelo incentivo.

Aos Anestesiologistas do Hospital Erasto Gaertner, pelo companheirismo nos momentos em que precisei.

A todos os funcionários do Biotério e do Laboratório de Imagem Infravermelha do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pela colaboração.

À Prof^a. Antônia Schwinden, pela revisão de texto.

À Sr^a. Áurea Maria Costin, pela normatização deste trabalho.

À Sr^a. Peggy Paciornik Distéfano, pela ajuda no abstract.

*É durante as fases de maior adversidade que surgem
as grandes oportunidades de se fazer o bem a si mesmo e aos outros.*

Dalai- Lama

RESUMO

O estudo do efeito vasomotor dos anestésicos locais é de suma importância para análise da ocorrência de efeitos cardiotoxícos e neurotóxicos. O presente estudo experimental, realizado no Laboratório do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da UFPR, teve como objetivo avaliar comparativamente o efeito vasomotor da toxicidade aguda da bupivacaína em relação à levobupivacaína, em ratos, por meio de estudos macroscópicos por filmagem digital infravermelha (termografia). Utilizaram-se 30 ratos machos da linhagem wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia Mammalia*), com idades entre 120 e 153 dias (média de 135,9 dias) e peso médio de 280 gramas. Os animais foram divididos em três grupos (n=10) e submetidos a injeção intraperitoneal de anestésico local. No grupo I ou grupo controle foi realizada injeção intraperitoneal de soro fisiológico 0,9% 1ml. No grupo II ou grupo bupivacaína foi feita injeção intraperitoneal de bupivacaína a 0,5% em dose de 20mg /Kg de peso. No grupo III ou grupo Levobupivacaína foi administrada injeção intraperitoneal de levobupivacaína a 0,5% em dose de 20mg /Kg de peso. Procedeu-se à filmagem termográfica contínua desde o momento da pré-injeção até 30 minutos após a injeção da droga. Para fins de estudo termodinâmico os resultados das filmagens foram analisados em forma gráfica, verificando-se a temperatura máxima de cada rato, bem como a temperatura média do sistema que abrigava o animal. As variáveis ambientais (temperatura, umidade e velocidade do ar) permaneceram estáveis durante todo o procedimento. Os resultados da análise gráfica demonstraram que não houve diferença entre o grupo III e o grupo controle, e a temperatura média permaneceu estável durante todo o experimento nos dois grupos. No grupo II houve fenômeno de aumento de temperatura após a injeção intraperitoneal de bupivacaína. Estes resultados demonstraram 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 e que houve alterações vasomotoras com a intoxicação por bupivacaína, em relação ao grupo controle e em relação ao grupo levobupivacaína.

Palavras-chave: Imagem infravermelha. Bupivacaína. Efeito vasomotor. Levobupivacaína. Ratos wistar.

ABSTRACT

The study of the vasomotor effect of local anesthetics is of seminal importance for the analysis of cardiotoxic and neurotoxic effects. The purpose of this experimental study, carried out at the Graduate Surgery Program Lab of the UFPR was to comparatively assess the vasomotor effect of bupivacaine's acute toxicity as compared to levobupivacaine, in rats, through macroscopic studies under infrared digital imaging (thermography). Thirty male Wistar rats (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia) were used, at ages ranging between 120 and 153 days (mean of 135.9 days) and weighing 280 grams on average. The rats were divided into three groups (n=10) and given intraperitoneal injections of local anesthetic. Group I (or control group) was given intraperitoneal injection of saline solution at 0.9% 1ml. Group II (or bupivacaine group) was given intraperitoneal injection of bupivacaine at 0.5% at 20mg /Kg doses. Group III (or levobupivacaine group) was given intraperitoneal injection of levobupivacaine at 0.5% at 20mg /Kg doses. We then proceeded to continuous thermographic imaging from the time of pre-injection up to 30 minutes after injection of the drug. For purposes of thermodynamic study, imaging results were analyzed in graphic form, verifying each rat's maximal temperature, as well as the average temperature of the system in which the rat was sheltered. Environmental variables (temperature, moisture and air velocity) remained stable throughout the entire procedure. Results of the graphic analysis showed that there was no difference between group III and the control group, and the mean temperature remained stable throughout the experiment in both groups. In group I, a raise in temperature was observed after the intraperitoneal injection of bupivacaine. Such results, of macroscopic studies under infrared digital imaging, have shown that the vasomotor effect of levobupivacaine's acute toxicity was similar to the control group with saline solution, and that there were vasomotor changes with the bupivacaine intoxication regarding the control group and the levobupivacaine group.

Key words: Infrared imaging. Bupivacaine. Vasomotor effect. Levobupivacaine. Wistar rats.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – TAXA DE TRANSFERÊNCIA DE CALOR ENTRE OS GRUPOS	33
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - MÉDIA \pm UT DAS TEMPERATURAS MÉDIAS DOS ANIMAIS DO GRUPO C.....	28
GRÁFICO 2 - MÉDIA \pm UT DE ΔT ($^{\circ}$ C) DO GRUPO C.....	28
GRÁFICO 3 - MÉDIA \pm UT DAS TEMPERATURAS MÉDIAS DOS ANIMAIS DO GRUPO B.....	29
GRÁFICO 4 - MÉDIA \pm UT DE ΔT ($^{\circ}$ C) DO GRUPO B.....	30
GRÁFICO 5 - MÉDIA \pm UT DAS TEMPERATURAS MÉDIAS DOS ANIMAIS DO GRUPO L.....	30
GRÁFICO 6 - MÉDIA \pm UT DE ΔT ($^{\circ}$ C) DO GRUPO L.....	31
GRÁFICO 7 - MÉDIA DAS DIFERENÇAS DAS TEMPERATURAS MÉDIAS EM TODOS OS GRUPOS.....	31,32
GRÁFICO 8 - TAXA DE TRANSFERÊNCIA DE CALOR ENTRE OS GRUPOS.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AL	- anestésico Local
AV	- átrio-ventricular
B_T	- erro intrínseco do sensor (<i>bias limit</i>)
c	- calor específico do animal [J/(kg.°C)]
EV	- endovenosa
m	- massa do animal [kg]
P_T	- limite de precisão
SA	- sino-atrial
SNC	- sistema nervoso central
U_T	- incerteza da mensuração de temperatura
ΔT	- diferença entre as temperaturas inicial e final [°C]
Δt	- intervalo de tempo de cada experimento [s].
W	- Watts

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVO.....	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 HISTÓRICO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS (AL).....	15
2.2 MECANISMOS DE AÇÃO DOS AL.....	16
2.3 ESTERIOISOMERIA DOS AL.....	19
3 MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO.....	21
3.1.1 Controle das variáveis ambientais.....	21
3.1.2 Divisão dos grupos.....	22
3.1.3 O experimento.....	22
3.1.4 Imagem infravermelha.....	22
3.1.5 Pós-operatório.....	24
3.1.6 Eutanásia dos animais.....	24
3.2 METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....	24
3.2.1 Análise estatística.....	24
3.2.2 Análise das incertezas.....	25
3.2.3 Modelo termodinâmico.....	26
4 RESULTADOS	27

4.1 REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS TERMOGRAMAS.....	27
4.1.1 Grupo I ou Grupo Controle.....	27
4.1.2 Grupo II ou Grupo Bupivacaína.....	29
4.1.3 Grupo III o Grupo Levobupivacaína.....	30
4.2 PLANILHAS TERMICAS.....	32
5 DISCUSSÃO.....	34
5.1 ATUALIDADE DO TEMA.....	34
5.2 ELEIÇÃO DO MODELO ANIMAL.....	34
5.3 AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES TÉRMICAS.....	35
5.4 AVALIAÇÃO DO EFEITO VASOMOTOR E INTOXICAÇÃO POR AL.....	36
6 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS.....	40
ANEXO.....	52

1 INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico contemporâneo proporciona grande evolução dos procedimentos anestésico-cirúrgicos em decorrência de novas técnicas anestésicas e novos medicamentos. De acordo com Simonetti (2000), a aplicação da estereoisomeria na indústria farmacêutica possibilitou o surgimento de anestésicos locais (AL) cada vez mais elaborados. Observam-se resultados controversos quanto à análise da sua ação vasomotora. Portanto, surge a necessidade de realização de trabalhos comparativos entre os diferentes comportamentos de cada AL na motricidade vascular.

A atividade clínica dos 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. Também interferem o coeficiente de difusão tissular, as propriedades vasoativas intrínsecas, o lugar de injeção e certas situações fisiológicas como a gravidez (MILLER, 2000).

De acordo com Delfino (1999), os modernos conceitos de quiralidade são a interface da tecnologia industrial de medicamentos com a racionalização terapêutica, pois os estudos de estereoisomeria contribuíram na separação dos componentes levógiros e dextrógiros, compostos isômeros espaciais da mesma substância, mas que possuem diferentes propriedades biológicas. Todo esse conjunto de fatores justifica as propriedades essenciais de anestésicos locais: latência, duração da ação, potência e toxicidade.

A bupivacaína é um dos anestésicos locais mais utilizados em bloqueios em função de sua potência estar relacionada a 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 maneira que um acidente cardiotoxíco pode ocorrer sem pródromos neurológicos, conforme relatos de alguns acidentes inesperados com seu uso clínico (SIMONETTI, 1999). A bupivacaína é constituída de uma mistura equimolar entre dois enantiômeros: R(+) e S(-) bupivacaína. Partindo-se dos isômeros purificados da molécula do anestésico local, pode-se manipular a relação enantiomérica de um composto racêmico. Com este artifício, contribui-se para sua eficácia e diminuição

de sua toxicidade potencial, com elevação do índice terapêutico. A levobupivacaína constitui-se pela mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5%, de acordo (DELFINO, 1999). Crews (2003) relatou acidentes, também com a levobupivacaína. Porém, de acordo com os trabalhos de Chang (2000), Kopacz (1999), Pirotta(2002), Huang (1998), a toxicidade da levobupivacaína é menor em relação à da bupivacaína.

Os efeitos da toxicidade da bupivacaína na resistência vascular periférica são controversos, sendo reportados tanto vasodilatação quanto vasoconstrição. Um estudo realizado por Fukuda (1996) 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 sucesso. Sugere-se que vasoconstrictores aumentam a neurotoxicidade por aumento da concentração plasmática de bupivacaína e, talvez, vasodilatadores tenham um efeito protetor. Outros estudos foram conduzidos com uso de vasoconstrictores; conforme Bernards (1989), o aumento da vasoconstrição periférica aumenta significativamente a toxicidade sendo necessárias doses menores de AL para convulsões e parada cardíaca. Yutaka (2004) descreveu que o uso de vasodilatadores associados aos AL, como a nicardipina e a fentolamina, resultou em efeito protetor para a intoxicação aguda venosa do AL. Vários outros estudos foram conduzidos com associação de vasoconstrictores, vasodilatadores, anestésicos gerais inalatórios ou venosos, apontando respostas controversas em relação ao estudo da toxicidade do anestésico local (OHMURA, 1999 ; BADGWELL, 1990).

As interações com outras drogas são provavelmente mais comuns do que se espera e podem ser tanto benéficas quanto maléficas. 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 SNC (BLAIR, 1975).

Somando-se a grande gama de variáveis que podem alterar o estado vasomotor e, mais ainda, as possíveis interações entre as drogas, justifica-se a criação de um modelo de estudo para se avaliar a influência vasomotora de uma droga, sem interferência de outros fatores.

1.1 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é avaliar comparativamente o efeito vasomotor da toxicidade aguda da bupivacaína em relação à levobupivacaína, em ratos, por meio de estudos macroscópicos por filmagem digital infravermelha (termografia) intraperitonealmente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS (AL)

Sigmund Freud, em 1884, estudou os efeitos estimulantes da cocaína, substância obtida da *erythroxylon coca*, planta originada das montanhas andinas, sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). No mesmo ano, Carl Koller, que trabalhava com Freud, constatou que a cocaína deixava a língua anestesiada, apresentando-a como anestésico tópico para cirurgia oftalmológica. Halsted, em 1885, reconheceu a propriedade da droga em interromper a condução nervosa, levando à introdução da anestesia em nervo periférico e espinhal. Posteriormente, verificou a propriedade de a cocaína produzir vasoconstrição, tornando-a útil em procedimento rinolaringológico e anestesia tópica para intubação orotraqueal. O mesmo autor, em colaboração com Hall, realizou o primeiro bloqueio do plexo braquial. August Bier, em 1898, realizou a primeira raquianestesia para analgesia cirúrgica de joelho com cocaína hipobárica, utilizando-se da técnica descrita por Heinrich Quincke. Bier submeteu-se a uma punção lombar realizada pelo seu assistente Hildebrandt, em seguida os papéis se invertem; ambos apresentaram cefaléia e a atribuíram às comemorações pelo sucesso da experiência. Mais tarde ficou claro que a cefaléia pós-punção da dura-máter relacionava-se com a perda de líquido pelo orifício realizado, conforme descrito pelo próprio Bier. Braun, em 1903, promoveu a associação de adrenalina e glicose 5%, tornando-a hiperbárica. Dois anos depois, Einhorn sintetizou o primeiro AL derivado do éster, a procaína. Lofgren, em 1943, sintetizou a lidocaína, anestésico local do tipo amida. Em 1957, Ekestan sintetizou a bupivacaína. Wang, em 1970, promoveu a associação de anestésicos locais com opióides para melhorar a qualidade e a duração da anestesia (MÂNICA, 2004).

De acordo com Lofstrom (1970), inúmeros casos de intoxicações por anestésicos locais em procedimentos odontológicos foram reportados naquele ano. Posteriormente, Albright (1979) demonstrou correlação entre toxicidade e longo tempo de ação dos anestésicos locais altamente lipossolúveis como a bupivacaína e a etidocaína, analisou 49 casos fatais de intoxicação e concluiu que 43% destes ocorreram com bupivacaína a 0,75%, sendo então a apresentação da droga nesta concentração restrita no mercado para o uso em anestesia para oftalmologia.

Na década de 1980 os estudos concentraram-se na cardiotoxicidade da bupivacaína racêmica, enquanto nas duas últimas décadas o maior interesse encontra-se no quiralismo dos anestésicos locais, como perspectiva futura (DELFINO, 2000).

2.2 MECANISMOS DE AÇÃO DOS AL

Os anestésicos locais promovem bloqueio dos canais de sódio mantendo a célula em estado de repouso. Sua estrutura constitui-se de um grupo amina, hidrofílico, polar ionizado, uma cadeia intermediária, amida ou éster e um grupo aromático, lipofílico, apolar, não-ionizado (PEREIRA, 2006). O pKa é o pH em que um determinado fármaco encontra-se 50% em sua forma ionizada e 50% em sua forma não-ionizada. Em valores acima de um determinado pKa predominam as formas não-ionizadas e abaixo deste valor as formas ionizadas. Os AL são bases fracas, preparadas na forma de sal de ácido clorídrico, melhorando a hidrossolubilidade e a estabilidade em meio aquoso. O efeito do pH interfere diretamente no início de ação do AL, uma vez que quanto mais próximo o pH estiver do pKa mais rápido é o início de ação da droga. No caso de um processo inflamatório, por exemplo, ocorre acidose tecidual acarretando diminuição do pH e a droga torna-se menos efetiva (MILLER, 2004).

O coeficiente de partição informa sobre o grau de lipofilia, e este é inversamente proporcional ao período de latência. A lipossolubilidade tem papel primordial na ação dos AL, pois as membranas biológicas são compostas por uma bicamada lipídica, e uma maior lipossolubilidade proporcionará maior potência, porém maior risco de toxicidade. O conceito de potência define-se pela capacidade de a molécula do AL interferir na estrutura e inibir o funcionamento dos canais iônicos. Relaciona-se com lipofilia e capacidade de ligação a proteínas (MANICA, 2004). A duração de ação do AL depende da metabolização, excreção e principalmente do clearance do fármaco (CHEN,1998). Os mecanismos de intoxicação ocorrem por: dose excessiva; absorção inesperadamente rápida, por exemplo, bloqueio intercostal, epidural; injeção intravascular inadvertida; fatores que determinem queda de metabolização do fármaco. A capacidade de ligação protéica ocupa papel secundário na toxicidade dos AL, interferindo em maior grau com o tempo de ação (MANICA,2004). Os extremos de idade apresentam risco aumentado

de intoxicação por AL. Os idosos possuem taxas de metabolização e excreção diminuídas, suscetíveis a ações mais duradouras dos AL, risco de toxicidade aumentado.

Budgwell *et al.* (1990), em estudo com recém-nascidos, relataram trabalho afirmativo de que a imaturidade do sistema hepático, SNC, e sistema cardiovascular poderia proteger a população mais jovem contra a intoxicação por AL. O local de administração requer suma atenção, porque injeções intravenosas de AL atingem níveis séricos elevados muito rapidamente e, conseqüentemente, altas concentrações no SNC e coração. Isso porque há tempo para que a metabolização (hepática ou plasmática) reduza o risco de intoxicação. Os sítios vascularizados de grande risco são mucosas, região sublingual e via intercostal. A velocidade de administração cumpre papel fundamental na obtenção de limiares tóxicos para os AL, uma vez que menor velocidade de administração possibilita maior distribuição corpórea e maior metabolização do AL que foi absorvido pela corrente sangüínea, aumentando a segurança do fármaco (MILLER, 2004).

A gestação tem estreita relação com intoxicação por AL. A maioria dos estudos sobre toxicidade por AL em grávidas é realizada em modelos animais e considera a gestante mais sensível á intoxicação por AL. Santos e De Armas (2001) apontaram que ovelhas grávidas são mais suscetíveis a desenvolver quadros neurológicos do que a população não-grávida, entretanto isso não parece corresponder à verdade quanto a efeitos cardiovasculares; diante disso, outras situações também devem ser levadas em consideração. Os AL do tipo éster e a succinilcolina são hidrolisados pelas colinesterases plasmáticas, enzimas produzidas pelo fígado. Deficiência de pseudocolinesterase e pseudocolinesterase atípica (hereditária) retardam a hidrólise alterando a metabolização, prolongando efeitos e aumentando risco de intoxicação. Outras circunstâncias nas quais as colinesterases plasmáticas encontram-se diminuídas são: gravidez, doença hepática e uso de certas medicações como ecotiofato, trimetafan, fenilzina, cimetidina (MALAMED, 1997).

Segundo Gould e Aldrete (1983), algumas doenças preexistentes podem agravar o risco de intoxicação, como disfunção hepática (cirrose hepática) e diminuição da metabolização dos AL. A insuficiência renal (hipercalemia e acidose) agrava a intoxicação por bupivacaína. A Insuficiência cardíaca reduz o fluxo sangüíneo hepático, retardando a metabolização. O miocárdio com menor reserva

funcional pode não ser capaz de compensar efeitos deletérios associados aos AL, vasodilatação periférica e cardiodepressão. Drogas que alteram a função do sistema cardiovascular e SNC digitálicos, B-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, mexiletina e amiodarona, podem diminuir o limiar de toxicidade dos AL. A cimetidina compete com o AL pelo mesmo sítio de metabolização no fígado diminuindo sua metabolização. Os anticonvulsivantes e benzodiazepínicos são depressores do SNC e diminuem a incidência de convulsões, portanto, retardam ou eliminam o aparecimento de sinais e sintomas que normalmente nos alertam para os níveis plasmáticos elevados de AL. De acordo com Bernards (1989) há risco de que o primeiro sintoma de intoxicação seja um colapso cardio-circulatório grave.

A toxicidade no SNC é o alvo inicial da intoxicação por AL, sendo que os sintomas provocados são bifásicos, caracterizados por estimulação e depressão. Embora a maioria dos sintomas clínicos das ações tóxicas dos AL no SNC seja excitatória, a causa fisiológica real é depressiva. O efeito excitatório músculo-esquelético é resultado indireto de uma depressão de centros inibitórios cerebrais. Esta estimulação generalizada pode provocar convulsões tônico-clônicas e depressão, de centros corticais mais elevados e dos centros cognitivos. As convulsões são caracteristicamente de duração curta e autolimitadas. Pode ocorrer parada respiratória por depressão do centro respiratório e falta de volume respiratório satisfatório. A progressão do quadro, com hipóxia, cianose e parada cardíaca é facilitada pela combinação deletéria de consumo de oxigênio aumentado, causado pelos movimentos convulsivos, e diminuição da oferta pela depressão respiratória (PEREIRA, 2006).

O sistema cardiovascular é mais resistente aos níveis elevados de AL em relação ao SNC. Os AL produzem depressão direta do miocárdio, retardam a condução do impulso elétrico pelo nó átrio-ventricular (AV) e prolongam o período refratário. Lidocaína e procainamida foram usadas como antiarrítmicos por longa data conforme trabalhos de (WEISS,1960; BURNSTEIN,1946). Níveis séricos plasmáticos elevados de AL produzem depressão miocárdica moderada ou grave, resultando em bradicardia, ações inotrópicas negativas e vasodilatação periférica, que conduzem à fibrilação ventricular e assistolia.

Reiz e Bennet (1986) relataram que a assistolia secundária a intoxicação por AL é virtualmente irreversível. A maioria desses achados ocorre com AL potentes, altamente lipossolúveis e com ligação protéica alta de acordo com estudos de

(CHEN, 1998). Conforme Clarckson e Hondeghem (1985), Pitkanen e Feldman (1992) e Block e Covino (1981), a bupivacaína produz efeitos depressores maiores em concentrações mais baixas. A bupivacaína é mais arritmogênica que a lidocaína, bloqueia o nó sino-atrial (SA), prolonga o intervalo PR e induz um tipo mais reentrante de arritmia, porque está ligada mais fortemente ao sítio do receptor dentro dos canais de sódio do que a lidocaína, especialmente quando se observa o músculo cardíaco (NATH; HAGGMARK, 1986). A neurotoxicidade central dos AL provoca aumento do tônus simpático sobre o coração, sendo uma das principais causas de arritmias no paciente acordado, intoxicado por anestésicos locais e a letalidade do AL tem correlação direta com a potência relativa da droga, conforme pesquisa de Ladd *et al.* (2002).

Liu *et al.* (1983) estudaram a toxicidade cardiovascular dos AL em cães e demonstraram que a bupivacaína produziu o maior grau de hipotensão e colapso cardiovascular com dose letal mais baixa. De La Coussaye *et al.* (1992) relataram que o efeito inotrópico negativo maior da bupivacaína está relacionado à quantidade maior da droga que se liga ao miocárdio.

2.3 ESTERIOISOMERIA DOS AL

A palavra “quiral” deriva do grego “*khéir*” que significa “mão”. É uma propriedade puramente geométrica e define que qualquer objeto é quiral sempre que não é sobreponível à sua imagem no espelho.

Um objeto aquiral é aquele em que sua imagem especular pode ser sobreposta ao objeto original. Existem vários objetos quirais, tais como as mãos e as conchas marinhas.

O tipo mais comum de molécula quiral contém um carbono tetraédrico, no qual estão ligados quatro diferentes grupamentos. Este átomo de carbono é o centro assimétrico da molécula, pode existir em dois arranjos espaciais diferentes que são “estereoisômeros” um do outro. As suas respectivas imagens não podem ser sobrepostas, já que uma é imagem especular da outra. São chamados “enantiômeros” (do grego *enantio* = opostas). Todas as propriedades físicas dos enantiômeros são iguais, exceto a propriedade de desviar o plano da luz polarizada. Se o plano é desviado para a esquerda, diz-se que a substância é levógira (do latim *laevu* = esquerda) e designa-se por um sinal de menos entre parênteses (-). Se o

plano é desviado para a direita, diz-se que a substância é dextrógira (do latim *dextro* = direita) e designa-se por um sinal de mais entre parênteses (+). Essa propriedade de desviar o plano da luz polarizada é conhecida como rotação óptica (JUARISTI,1991).

O avanço da estereoisomeria demonstra a evolução dos estudos na busca do conhecimento da fisiologia das formas racêmicas dos componentes enantioméricos.

De acordo com Simonetti (1999), Ariens (1984) e Wulf (1997) a forma levógira da bupivacaína S (-), levobupivacaína, é estruturalmente relacionada à ropivacaína S (-), sendo que os dois AL apresentam perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos assemelhados.

Experimentações pregressas demonstram que os AL levógiros são menos cardiotoxicos e neurotóxicos e exibem a capacidade intrínseca de produzir vasoconstrição e menor bloqueio motor, porque apresentam pKa, lipossolubilidade, meia vida plasmática e ligações protéicas diferentes, que alteram a cinética na biofase e especificamente o efeito depressor cardíaco.

Vanhoutte (1991) relatou que a forma dextrógira da bupivacaína, bupivacaína R (+) é mais potente que a bupivacaína S (-), induzindo a um maior bloqueio tônico e fásico, justificando o aparecimento de efeitos tóxicos exibidos com bupivacaína racêmica R (±). Segundo Lee-Son (1992), a forma 100% isomérica da bupivacaína R (+) mostrou alta depressão cardíaca, levando a óbito 71% dos animais em estudo; ademais, a bupivacaína R (+) é duas a três vezes mais potente e apresenta maior afinidade para o canal de sódio, liga-se com maior força e potência nos canais rápidos de sódio no estado aberto e nos canais de potássio no estado inativo. O mesmo autor observou, também, que o componente inativo de uma mistura racêmica pode exercer atividade em outros receptores, promovendo efeitos colaterais indesejáveis ou contribuir para a eficácia da droga.

Em estudo sobre perfusão cardíaca dos enantiômeros da bupivacaína em coração de coelhos, Mazoit (1993) observou resultados similares à forma dextrógira isolada da bupivacaína, pois esta liga-se com maior potência nos canais de sódio no estado aberto. Valenzuela *et al.* (1995), em estudo similar, relataram ligação da bupivacaína também nos canais de potássio no estado inativado.

Na obtenção de resposta sobre qual modificação de método necessita-se para superar o inconveniente do menor bloqueio motor dos anestésicos locais

levógiros, a associação de diferentes percentuais das frações levóginas e dextróginas apresenta-se como alternativa consistente.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado no Laboratório do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da UFPR. Foram seguidas as normas para apresentação de documentos científicos da Universidade Federal do Paraná, 2ª edição, 2007. O protocolo experimental utilizado neste estudo foi conduzido obedecendo aos princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 1999) e tal foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas da UFPR.

3.1 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO

Foram utilizados 30 ratos machos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), com idades entre 120 e 153 dias (média de 135,9 dias) e peso variando de 237 a 294 gramas (média de 280g). Os animais foram alocados em gaiolas, cada uma com cinco animais. Observou-se ritmo circadiano de 12 horas de claridade e 12 horas de escuridão. No período pré-operatório forneceu-se ração padronizada e livre acesso a água, até 12 horas antes do procedimento.

3.1.1 Controle das variáveis ambientais

Observou-se rigoroso controle das variáveis ambientais (temperatura, umidade e velocidade do ar). Admitiu-se mínima variação térmica, com temperatura ambiental mantida em 21°C e umidade relativa do ar em 75%, verificadas com termo-higrômetro de bulbo seco e úmido.

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

3.1.2 Divisão dos grupos

Os animais foram divididos em três grupos de 10 ratos ($n = 10$), assim caracterizados: Grupo I, ou Controle, submetidos a injeção intraperitoneal de soro fisiológico 0,9% 1ml; Grupo II ou Bupivacaína, submetidos à administração de injeção intraperitoneal de bupivacaína a 0.5% na dose de 20mg.kg^{-1} ; Grupo III, ou Levobupivacaína, submetidos à administração de injeção intraperitoneal de levobupivacaína a 0.5% na dose de 20mg.kg^{-1} . A identificação dos grupos foi feita com marcas nas orelhas da maneira a seguir descrita: Grupo I – sem marcas; Grupo II –Bupivacaína-marca reta com bisturi em orelha direita; Grupo III- Levobupivacaína-marca reta em orelha esquerda.

3.1.3 O experimento

No momento do experimento, um único animal era alocado para uma única gaiola. Todos foram pegos pelo dorso com cuidado para que não se afugentassem, evitando-se aumento da atividade física e metabólica antes do experimento. Observaram-se imobilização e posicionamento em decúbito dorsal, tricotomia do abdome, seguindo-se antissepsia com polivinilpirrolidona-iodo.

Procedeu-se à infiltração local do ponto de aplicação em região hipogástrica direita com o respectivo anestésico designado para cada grupo e bupivacaína para a infiltração do Grupo I ou Controle. A seguir os animais foram submetidos a injeção intraperitoneal de acordo com o grupo a que pertenciam.

3.1.4 Imagem infravermelha

Os animais estando livres de interferências do meio e de influência de outras drogas, procedia-se à filmagem termográfica contínua em três tempos:

T1 (imediatamente após a injeção);

T2 (10 minutos após a injeção) e

T3 (30 minutos após a injeção).

A observação e a filmagem dos efeitos vasomotores da droga injetada intraperitonealmente foram realizadas por um período de trinta minutos.

Um radiômetro (termovisor) foi utilizado para captar a faixa espectral das ondas eletromagnéticas emitidas entre 3,5-5 μm , isto é, ondas no espectro infravermelho médio. A resolução espacial máxima obtida é de 0,1 a 0,2mm.

A irradiação infravermelha que é emitida naturalmente da superfície do animal é convertida, por meio de um detector de PtSi (platina-silício) resfriado com nitrogênio líquido, em sinal elétrico. Este sinal é processado em uma planilha numérica de 76.000 pontos de temperatura absoluta calibrados, por quadro, representadas instantaneamente em imagem térmica com resolução de 320x240 *pixels* e sensibilidade térmica maior que 0,1° C.

Para fins deste estudo, considerou-se para a pele do animal uma emissividade de 0,99, ou seja, 99% da radiação é emitida ao meio ambiente, não sofrendo reflexão para sua própria superfície.

As imagens foram processadas em computador 3.0 Ghz acoplado a uma placa por meio de um programa computacional específico do termovisor e gravadas em até sete quadros por segundo durante todo o momento da injeção (T1), seguindo-se durante dez e trinta minutos (T2 e T3), 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 pelo programa.

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 "RAINBOW900", 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, em cada um dos animais estudados, os resultados da filmagem foram pré-analisados em forma gráfica da seguinte maneira;

No Eixo 'y', duas variáveis: A variável - **Temperatura média**, captada de toda área de experimento, ou seja, monitorização do rato (objeto do estudo) dentro da gaiola (meio ambiente). A variável - **Temperatura máxima**, captada dentro da gaiola de acrílico onde se encontrava o rato. Uma vez que o animal se movia irrestritamente dentro da gaiola, mapearam-se os pontos de maior temperatura, olhos e orelhas.

No eixo 'x', o tempo, em minutos.

A análise da imagem infravermelha digital de cada animal estudado gerou um filme digital. Foram extraídos os valores da média das temperaturas médias para os grupos I, II e III.

Para fins de demonstração objetiva, foi realizado um estudo da diferença das médias da temperatura média pela seguinte fórmula em cada um dos grupos:

Media encontrada - T1 (momento imediato após injeção) sucessivamente durante as mensurações nos trinta minutos.

3.1.5 Pós-operatório

Após o procedimento, os animais foram transferidos para gaiolas apropriadas e observados até sua recuperação. As gaiolas foram identificadas de acordo com o grupo, distribuindo-se cinco animais em cada uma. Foi oferecido livre acesso a 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.

3.1.6 Eutanásia dos animais

Após o experimento, os animais foram mortos com dose inalatória letal de anestésico volátil.

3.2 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

3.2.1 Análise estatística

Para 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, foi utilizado o programa específico STATISTICA 5.1.

3.2.2 Análise das incertezas

Inicialmente, os limites de precisão, P_T , relativos às medições de temperatura foram calculados como duas vezes o desvio padrão de cada conjunto de observações da temperatura T ($P_T=2\sigma_T$) e erro intrínseco do sensor (*Bias limit*), $B_T = 0,001$ 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):

$$U_T = \sqrt{P_T^2 + B_T^2}$$

onde: U_T – incerteza da mensuração de temperatura

P_T – limite de precisão

B_T – erro intrínseco do sensor (*bias limit*)

Como B_T é muito menor que P_T , o termo B_T^2 é desprezível em presença de P_T^2 na Equação.

Conseqüentemente, as incertezas das temperaturas para cada ponto foram computadas como se segue:

$$U_T = P_T$$

Nos gráficos dos resultados deste estudo, cada ponto de temperatura é representado como $T \pm U_T$.

3.2.3 Modelo termodinâmico

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 este volume controle, que é a temperatura central. Mensurou-se a perda de calor do rato para o meio externo, \dot{Q} , considerando-se a massa e o calor específico do animal (3,8 kJ/kg.°C) divididos pelo intervalo total de tempo do experimento:

$$\dot{Q} = \frac{m.c.\Delta T}{\Delta t}$$

onde: \dot{Q} - perda de calor [W]

m - massa do animal [kg]

c - calor específico do animal [J/(kg.°C)]

ΔT - diferença entre as temperaturas inicial e final [°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 troca de calor pelo compartimento central foram expressos em Watts (Watts), isto é, calor perdido (Joule) por unidade de tempo (segundos).

4 RESULTADOS

Os dados de temperaturas utilizados no experimento foram coletados no ano de 2007 conforme demonstrado nas planilhas de dados térmicos no anexo da dissertação e serviram de fonte para a elaboração de seus gráficos e quadro.

As variáveis (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 monitorização do rato (objeto do estudo) dentro da gaiola (meio ambiente), serviu para demonstrar fenômenos intrínsecos ao animal, que demonstrassem significativamente o sistema de trocas de calor e serviu para embasamento do modelo termodinâmico desta dissertação.

Em relação à mensuração da variável temperatura máxima (pontos de maior temperatura olhos e orelhas correspondendo ao compartimento central) observou-se que o animal estava em movimento, nem sempre fazia um ângulo ortogonal com o termovisor, para que fossem registrados os pontos de maior temperatura. Motivo pelo qual no presente modelo termodinâmico priorizou-se a temperatura média captada.

4.1 REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS TERMOGRAMAS

4.1.1 Grupo I ou Grupo Controle

Observa-se a representação gráfica da temperatura média das alterações térmicas do rato dentro da gaiola nos gráficos abaixo (gráficos 1 e 2).

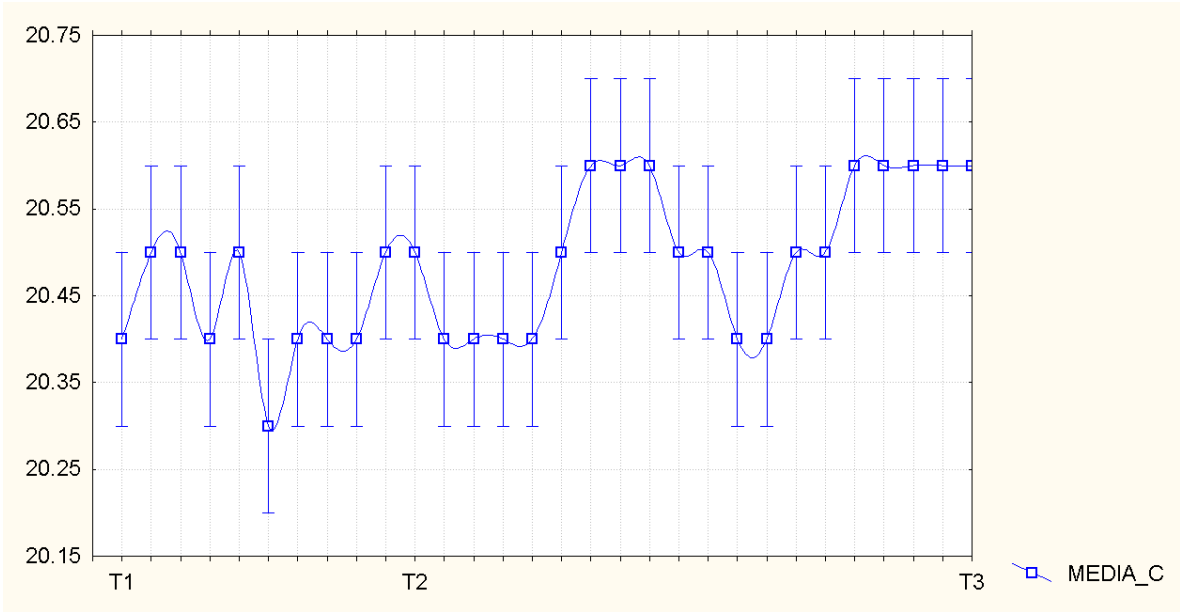


GRÁFICO 1 - MÉDIA \pm UT DAS TEMPERATURAS MÉDIAS DOS ANIMAIS DO GRUPO C

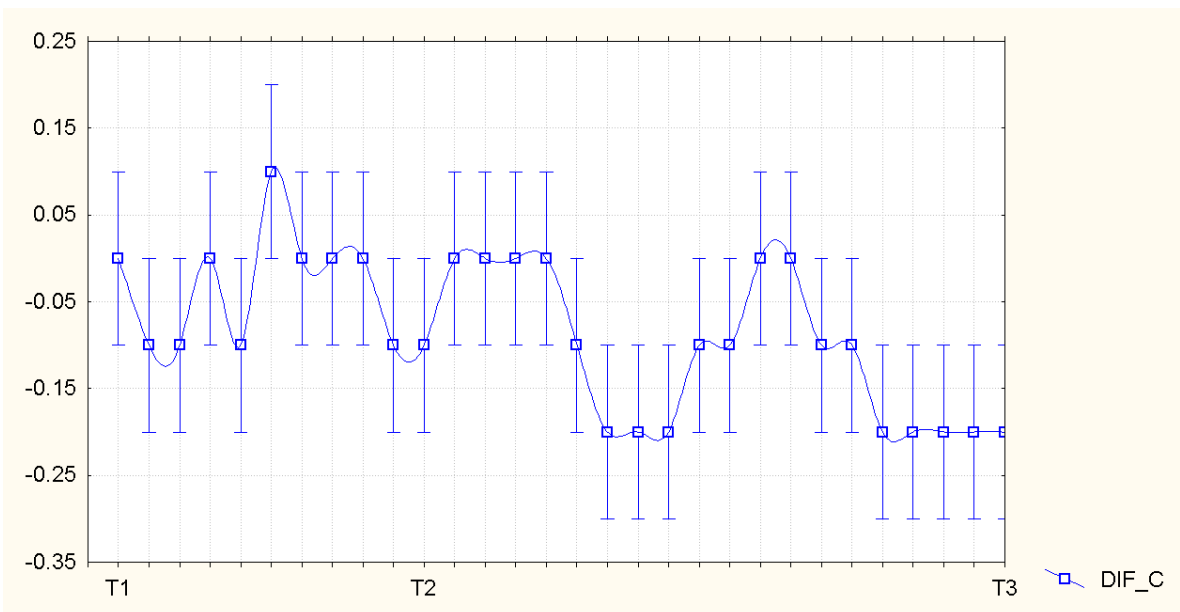


GRÁFICO 2 - MÉDIA \pm UT DE ΔT (°C) DO GRUPO C

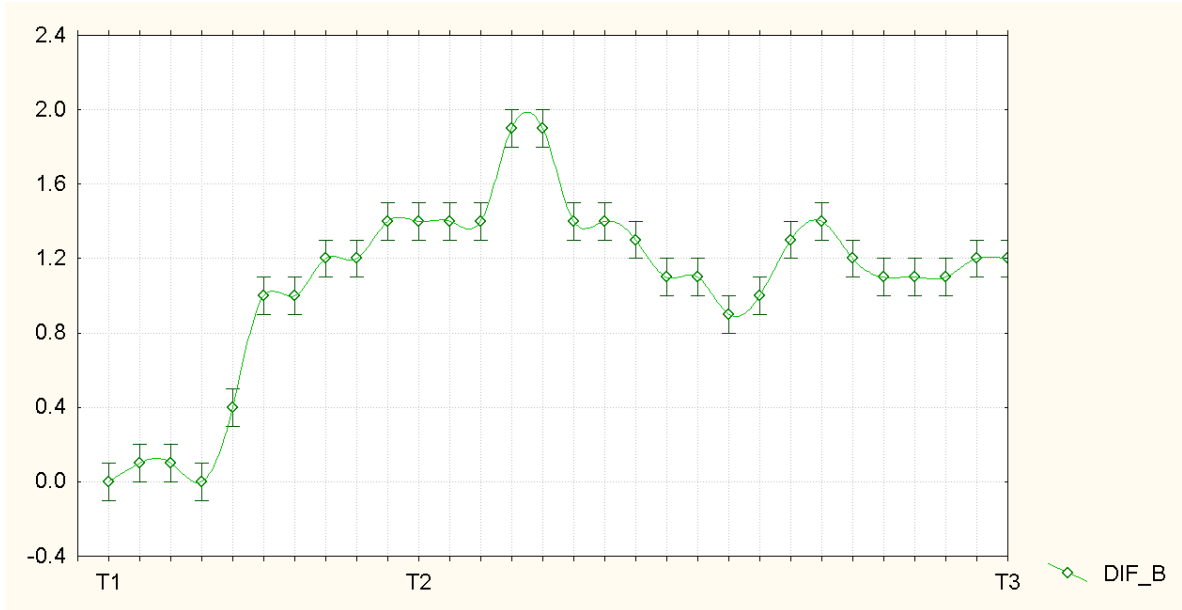


GRÁFICO 4 - MÉDIA \pm UT DE ΔT (°C) DO GRUPO B

4.1.3 Grupo III ou Grupo Levobupivacaína

Os resultados da análise gráfica demonstraram que não houve diferença entre os grupos Levobupivacaína e Controle. A temperatura média da gaiola permaneceu estável durante todo experimento (gráficos 5,6 e 7).

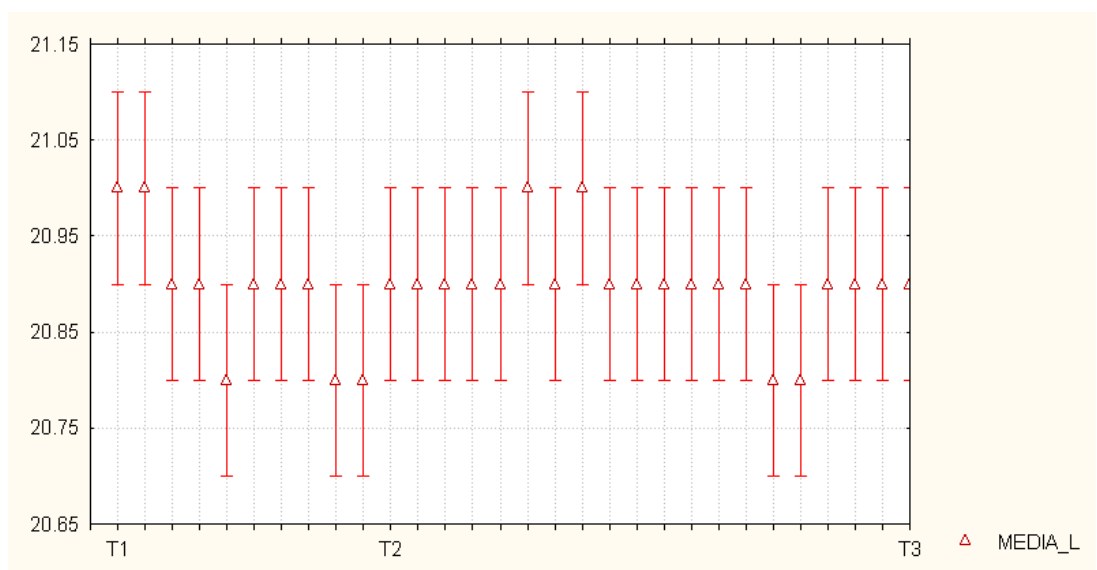


GRÁFICO 5 - MÉDIA \pm UT DAS TEMPERATURAS MÉDIAS DOS ANIMAIS DO GRUPO L

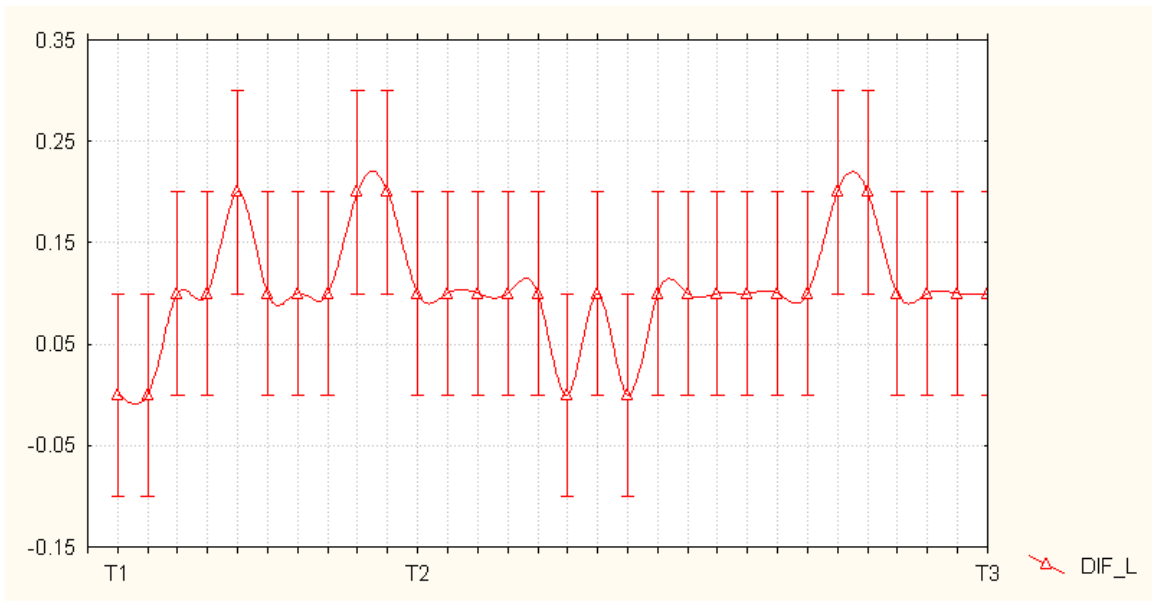


GRÁFICO 6 - MÉDIA \pm UT DE ΔT ($^{\circ}C$) DO GRUPO L

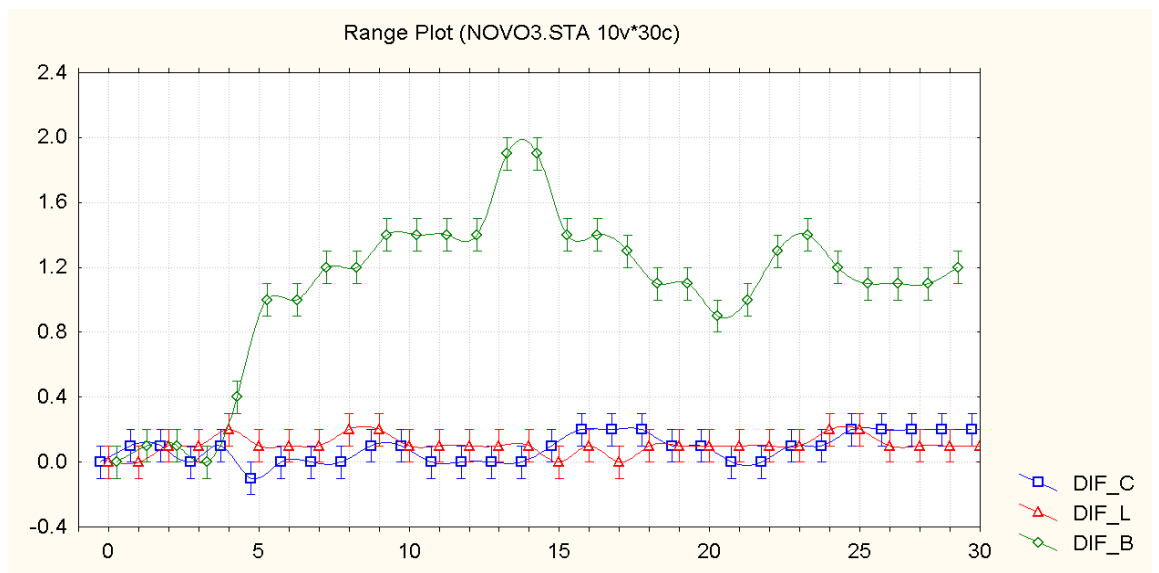


GRÁFICO 7 - MÉDIA DAS DIFERENÇAS DAS TEMPERATURAS MÉDIAS EM TODOS OS GRUPOS

4.2 PLANILHAS DE DADOS TÉRMICOS

Identificada a diferença gráfica, foram buscados no banco de dados térmicos os valores específicos para análise, T1 (após injeção intraperitoneal), T2 (10 minutos após o termograma inicial) e T3 (30 minutos após a injeção) em relação aos grupos I, II, III.

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

Não houve diferença entre os grupos I e III, em todos os tempos, conforme gráfico 7, padrão encontrado.

O grupo II foi diferente em relação aos grupos I e III, em T2 e T3.

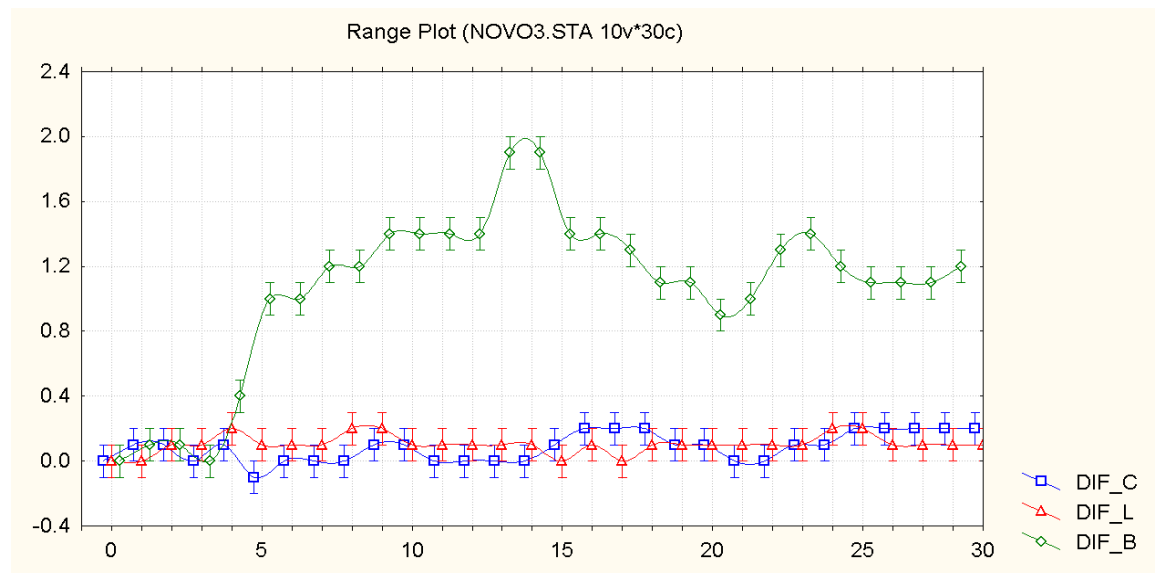


GRÁFICO 7 - MÉDIA DAS DIFERENÇAS DAS TEMPERATURAS MÉDIAS EM TODOS OS GRUPOS

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 gráfico abaixo:

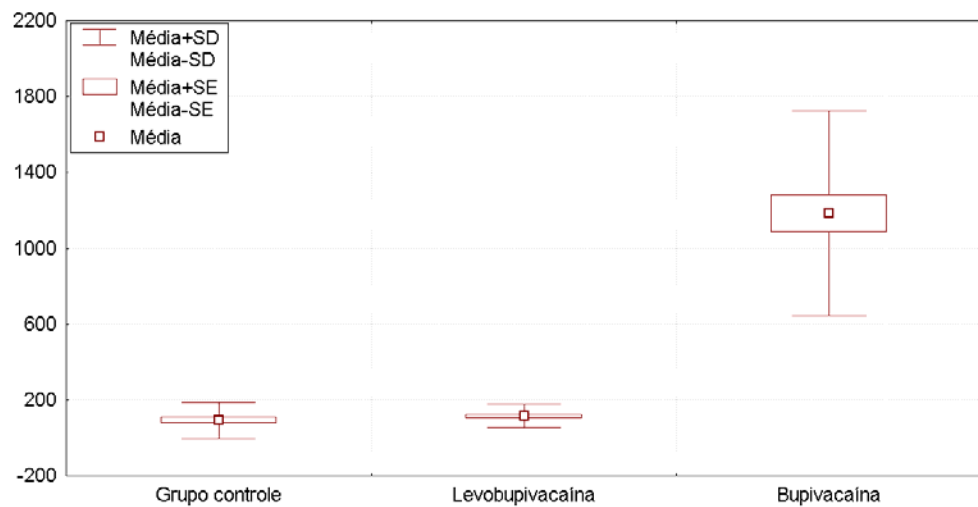


GRÁFICO 8 - TAXA DE TRANSFERÊNCIA DE CALOR ENTRE OS GRUPOS

Grupo controle:	91,8±96,34	J
Levobupivacaína:	113,87±61,2	J
Bupivacaína: 1182±541	1182,81±541,36	J*

* Estatisticamente significativo

QUADRO1 - TAXA DE TRANSFERÊNCIA DE CALOR ENTRE OS GRUPOS

Os valores expressos em W, isto é, J/s, são obtidos dividindo-se os valores da tabela acima por 1800 segundos, ou seja, trinta minutos de experimento. Optou-se por representar os números em unidades de energia J para fins didáticos para não se trabalhar com números muito pequenos.

5 DISCUSSÃO

5.1 ATUALIDADE DO TEMA

Nas últimas décadas houve grandes avanços tecnológicos que proporcionaram a evolução dos procedimentos anestésicos e cirúrgicos, incluindo a aplicação da estereoisomeria na indústria farmacêutica com o desenvolvimento de novos anestésicos locais, como a levobupivacaína (SIMONETTI, 2000).

Dada a possibilidade da intoxicação por AL e o conseqüente estudo sobre a influência do efeito vasomotor sobre a toxicidade, o conhecimento e manejo dos efeitos adversos são tratados com grande interesse pelos profissionais envolvidos, já que são conhecidas as reações potencialmente fatais nos incidentes com a bupivacaína racêmica (ALBRIGHT, 1979) e com a levobupivacaína (CREWS, 2003). De acordo com os trabalhos de Chang (2000), Kopacz,(1999), Pirotta (2002), Huang (1998), a toxicidade da levobupivacaína é menor em relação à bupivacaína.

Após freqüente observação na prática clínica de distintas formas de uso de AL, inclusive via intraperitoneal pós-cirurgias videolaparoscópicas e constatação de escassa literatura acerca do estudo do efeito vasomotor destas drogas e sua real influência na ocorrência de intoxicação cardíaca e neurológica, faz-se importante e atual a discussão do presente tema.

5.2 ELEIÇÃO DO MODELO ANIMAL

Utilizou-se o rato como animal de experimento devido à fácil disponibilidade, ao baixo custo, fácil manejo (alimentação, confinamento, controle) e à sua resistência a agressões físicas, químicas e biológicas (BERTGES, 1999).

Comparado ao homem, o rato tem um ciclo vital 20 vezes mais rápido e, portanto, o período de observação de 10 semanas corresponderia a aproximadamente quatro anos na espécie humana. Constata-se que a maioria dos autores elegeu o rato para seus trabalhos com imagem infravermelha pelos mesmos motivos.

5.3 AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES TÉRMICAS

Quando se propõe estudar o estado vasomotor de um ser vivo, deve-se ter um preparo adequado dos animais, controlar os fenômenos atmosféricos dentro do laboratório experimental e utilizar equipamentos de alta precisão. Estes 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 Becker (1980), Zahorska-Markiewicz (1980) demonstraram que parte da energia adquirida dos alimentos é liberada em forma de calor. Após uma refeição a temperatura corporal superficial pode aumentar 1 a 2°C, sendo seu máximo atingido 30 minutos após o término da refeição.

Os animais foram mantidos hidratados, oferecendo-se água à vontade, para evitar que o conteúdo de água do organismo diminuído causasse redução de sua condutividade térmica de acordo com demonstração feita por (EKBLUM, 1970).

Segundo Guyton (1992), a temperatura do organismo depende de seu fluxo sanguíneo; quando o corpo produz calor excessivo durante exercícios intensos, a temperatura retal pode aumentar temporariamente para 1,3 a 3° C a mais que a temperatura central normal. Conforme demonstração de Astrand (1970), durante a atividade física a produção de calor pode aumentar em 10 a 20 vezes, aumentando a temperatura muscular mais do que a temperatura central. Evitou-se, assim, que os animais aumentassem sua atividade física e metabólica antes do experimento.

Os animais foram pegos cuidadosamente pelo dorso com vistas a evitar maior estresse antes da injeção intraperitoneal. A liberação de hormônios, como a adrenalina, sob estresse pode causar vasoconstrição cutânea e diminuir a temperatura cutânea, conforme estudo de Kirsch (1985). Isto pode gerar uma heterogenicidade na temperatura inicial nos ratos do mesmo grupo se não forem tomadas estas precauções. Neste estudo os ratos apresentaram temperaturas iniciais homogêneas no começo do experimento.

No presente estudo o aparelho utilizado captava 76.000 pontos de temperatura por imagem, em até sete quadros por segundo, gerando então planilhas eletrônicas de aproximadamente 4,56 Mb.min⁻¹, diminuindo assim em muito o erro na mensuração da temperatura média superficial cutânea. Como a imagem digital

infravermelha é utilizada para mensurar as temperaturas superficiais, ela foi adaptada como um método não-invasivo de quantificar e considerou-se para a pele do animal uma emissividade de 0,99, ou seja, 99% da radiação é emitida ao meio ambiente, não sofrendo reflexão para sua própria superfície.

Em experimento anterior, Clarck (1997), utilizando imagem digital infravermelha, verificou que as temperaturas mensuradas por este método são geralmente mais baixas do que aquelas mensuradas por *probes de termistors*. Esta discrepância é maior quanto mais heterogênea for a região que está sendo mensurada. Isso porque a imagem digital infravermelha considera vários pontos de mensuração de temperatura de superfície sendo assim um bom método.

5.4 AVALIAÇÃO DO EFEITO VASOMOTOR E INTOXICAÇÃO POR AL

Definiu-se como dose de intoxicação aguda por AL no presente estudo 20 mg.kg⁻¹, pois conforme relatos de Simonetti (2006) a intoxicação aguda ocorre aproximadamente nessa dose. Trachez *et al.* (2005), após criteriosa pesquisa, demonstraram que a dose letal para ratos foi, respectivamente, 39,9 mg.kg⁻¹ para S75:R25; 34,7 mg.kg⁻¹ para S(-); 16,2 mg.kg⁻¹ para R (+) bupivacaína, e 18,4 mg.kg⁻¹ para a bupivacaína racêmica. Portanto, a dose eleita baseia-se nas doses médias causadoras de intoxicação aguda e letalidade.

Desde os diversos casos de colapso cardiovascular com bupivacaína numerosos estudos foram conduzidos, havendo pouca informação sobre qual sua verdadeira ação sobre a circulação periférica. Jonhs (1986) realizou um estudo com microscopia *in vivo* da microvasculatura e *in vitro* da preparação do músculo cremaster do rato. Concluiu a ocorrência de vasoconstrição em 91.4±2.2% em relação ao controle, na intoxicação por bupivacaína, dados que corroboram com os obtidos no presente estudo. O mesmo autor critica trabalhos com metodologia de vasos sanguíneos isolados, devido às alterações traumáticas e por artificialidade do ambiente longe do tecido original. Também critica modelos de administração intravascular, que podem produzir mudanças na pressão arterial sistêmica por mecanismos diretos ou por reflexos. Dessa maneira, os efeitos sistêmicos podem obscurecer os efeitos periféricos da droga. Por esses motivos, no trabalho em

questão optou-se pela via de administração intraperitoneal do anestésico local, porque esta apresenta resultados semelhantes aos obtidos no modelo venoso. Porém, considerando-se que a metodologia empregada no presente experimento priorizava a mínima manipulação do animal para evitar prováveis alterações de temperaturas, a via venosa, para ser utilizada, necessitaria instituição de anestesia prévia do animal para punção, o que certamente poderia interferir nos resultados obtidos. Outras desvantagens da via venosa seriam a necessidade de imobilidade do catéter e possível necessidade de anticoagulação, o que poderia interferir nos resultados, além de alteração da vascularização local e resposta endócrino metabólica ao trauma.

Estudos divergem sobre o efeito vasomotor dos AL. Os efeitos da bupivacaína sobre a vasculatura periférica são controversos, sendo tanto descritos vasodilatação quanto vasoconstrição.

Encontrou-se convergência dos achados deste estudo com os de Yutaka (2004). O autor buscando avaliar a influência do efeito vasomotor na intoxicação por AL, descreveu que os efeitos vasodilatadores da nicardipina e da fentolamina aumentaram a dose cumulativa, mas não afetaram o nível plasmático para que ocorressem convulsões induzidas por bupivacaína. Os ratos protegidos com nicardipina e fentolamina necessitaram, respectivamente, de: $7,6 \pm 1,5$ e $8,1 \pm 1,1$ mg/kg em relação ao controle $5,8 \pm 1,5$ mg/kg de bupivacaína infundida continuamente para convulsionarem. No momento da convulsão, os níveis plasmáticos e cerebrais foram iguais do ponto de vista estatístico, corroborando a tese de que os fenômenos vasoativos interferem na dinâmica da distribuição do anestésico local (AL) no modelo de toxicidade aguda por infusão venosa.

Ohmura (1999) descreveu um efeito protetor do propofol e do sevoflurano em modelos de toxicidade aguda por bupivacaína em ratos; alerta, porém, que estes mecanismos de proteção não estão devidamente esclarecidos, mas sugerem provável ação central da bupivacaína sobre o sistema gabaérgico. Anteriormente, Kock (1993) havia testado, num estudo sobre toxicidade EV com bupivacaína, a influência da clonidina, sendo postulado um efeito protetor por causa das propriedades anti-arrítmicas de α -2 agonista. Considerando dramática a intoxicação aguda por bupivacaína em peridural com injeção intravascular acidental em bolus, esse autor considera uma associação plausível o uso de clonidina no bloqueio em substituição aos opióides. Fumiko (1990) relatou que a nicardipina também

demonstrou-se protetora em intoxicação venosa aguda por bupivacaína, sendo postulado um mecanismo de proteção por inibição dos canais de cálcio e diminuição da interação com a bupivacaína. Por sua vez, Bernards (1989) num estudo sobre toxicidade em porcos com bupivacaína, conclui que a adição de epinefrina significativamente aumenta a vasoconstricção periférica e a toxicidade, sendo necessária dose menor para convulsões e parada cardíaca.

De maneira geral, os estudos sobre os efeitos vasomotores e a toxicidade do anestésico local são controversos e sofrem influências de diversas variáveis, o que não ocorreu neste trabalho, uma vez que se buscou a análise exclusiva das drogas em questão sujeitas a comparação sem o concurso de outros anestésicos que pudessem exercer influência nos resultados do efeito vasomotor e toxicidade dos AL. Nos outros estudos, conforme comentado, em que houve aumento da sobrevivência dos animais com uso de propofol, clonidina, bloqueadores de canal de cálcio, foram utilizadas drogas vasodilatadoras, ao contrário do procedimento deste estudo, que não lançam mão de tais drogas.

Por este modelo, constatou-se que o grupo intoxicado com levobupivacaína teve um comportamento semelhante ao controle.

No grupo intoxicado com bupivacaína, houve aumento na resultante da temperatura média do conjunto gaiola-rato e dos animais, principalmente em região dos olhos, das orelhas e do dorso, explicado por vasoconstricção. Ocorre que o desvio do sangue da periferia para a circulação coração-pulmão-cérebro explica o aumento da temperatura encontrada em região de olhos e orelhas, o que também poderia ser explicado por alterações musculares à medida que o anestésico era absorvido intraperitonealmente.

Outros parâmetros de monitorização não foram utilizados para que o contato do animal com os dispositivos dos aparelhos não influenciasse os resultados desta pesquisa.

Portanto, sugere-se a realização de outras pesquisas sobre efeito vasomotor e toxicidade dos anestésicos locais para aprimoramento das condutas clínicas.

6 CONCLUSÃO

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, em relação ao grupo controle e em relação ao grupo levobupivacaína.

REFERÊNCIAS

- ABERG, G. Toxicological and local anesthetic effects of optically active isomers of two local anesthetic compounds. **Acta Pharmacol. Toxicol.**, London, v.31, p.273-286, 1972.
- ALBRIGHT, G.A. Cardiac arrests following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.51, p.285-287, 1979.
- ANBAR, M. **Quantitative dynamic telethermometry in Medical diagnosis and management**. Boca Raton,: CRC Press, 1994.
- ARIENS, E.J. Stereochemistry: a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology . **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, London, v.26 p. 663-668, 1984.
- ASCHOFF, J. Temperaturregulation. In: GAUER, O.H.; KRAMER, K.; JUNG, R. **Physiologie des menschen**. Munich: Urban & Schwarzenberg, 1971. v.2, p.43-116.
- ASTRAND, P. O.; RODAHL, K. **Textbook of work physiology**. New York: McGraw-Hill, 1970.
- BADGWELL, J.M.; HEAVERNER, J.E.; KYTTA, J. Bupivacaine toxicity in young pigs is age-dependent and is affected by volatile anesthetics. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.73, p.297-303, 1990.
- BARDSLEY, H. *et al.* A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v.46, p.245-249,1998.
- BECKER, D. P. Ein neues Konzept der Ernährungswissenschaft: Termogenese. **Bild der Wissenschaft**, Berlin, v.12, p.60-65, 1980.
- BEJAN, A. **Advanced engineering thermodynamics**. 2nd . New York: John Wiley, 1997.
- BENNET, C.R. **Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice**. 7th ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1984. p.159, 211-235.
- BERNARDS, C.M. *et al.* Effect of midazolam and diazepam premedication on central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in pigs. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.70, p.318-323, 1989.
- BERTEGS, L.C. *et al.* Reação peritoneal tardia ao cálculo biliar humano, de colesterol, dioxados na cavidade abdominal de ratos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v.26, p.207-213,1999.

BIGLER, J. A.; MAQUISTON, W.O. Body temperature during anesthesia in infants and children. **JAMA**, Chicago, v. 146, p. 551-556, 1951.

BLAIR, M. R. Cardiovascular pharmacology of local anesthetics. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.47, p.247, 1975.

BLOCK, A.; COVINO, B.G. Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. **Reg. Anesth.**, New York, v.6, p.385-390, 1985.

BOYAN, C. P.; HAWLAND, W. S. Blood temperature a critical factor in massive transfusion. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 22, p. 559-562, 1961.

BRANDON BRAVO, L. J. C. Thermodynamic modelling of hypothermia. **Eur. J. Emerg. Med.**, London, v. 6, n.2, p. 123-127, 1999.

BRUCK, K. Thermoregulation: control mechanisms and neural process. In: SINCLAIR, I. C. (Ed). **Temperature regulation and energy metabolism in the new-born**. New York: Grune & Stratton, 1978. p.157-185.

BURKE, D.; KENNEDY, S.; BANNISTER, J. Intrathecal 0,5% levobupivacaine for lower limbs surgery. **Int. Monitor**, v.10, p.38, 1998.

BURNSTEIN, C. Treatment of acute arrhythmias during anesthesia by intravenous procaine. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.7, p.113-121,1946.

CHANG, D.H. *et al.* Tolerability of large dose intravenous levobupivacaine in sheep. **Anaesth. Analg.**, Cleveland, v.91, p.671-679 , 2000.

CHEN, A.H. Toxicity and Allergy to Local Anesthesia. **J. Calif. Dent. Assoc.**, San Francisco, v.26, p.983-992, 1998.

CLARK, R. E. *et al.* Body temperature: studies in anesthetized man. **JAMA**, Chicago, v. 154, p. 311-319, 1954.

CLARK, R. P.; MULLAN, B. J.; PUGH, L. G. C. E. Skin temperature during running: a study using infrared colour thermography. **J. Physiol.**, Cambridge, v.267, p.53-62, 1977.

CLARKSON , C.W.; HONDEGHEM, L.M. Evidence for a specific receptor site for lidocaine,quinidine, and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. **Circ. Res.**, Dallas, v.56, p.496-506, 1985.

COBEA. **Lei n.º 6.638, de 08 de Maio de 1979**. Disponível em: <http://www.meusite.com.br/COBEA/etica.htm>. Acesso: 7 de março de 2006.

COLINS, J. *et al.* Computation of mean temperature from rectal and mean skin temperature. **J. Appl. Physiol.**, Bethesda, v. 31, p. 484-489, 1971.

COOPER, K. E. *et al.* Accidental hypothermia. **Int. Anesth. Clin.**, Boston, v. 2, p. 999, 1964.

COVINO, B.G.; VASSALO, H.G. **Mechanism of action and clinical use**. New York: Grune & Stratton, 1976.

COX, C.R. *et al.* Comparison of S (-) bupivacaine with racemic (RS) bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.80, p.594-598, 1998.

CREWS, J.C.; ROTHMAN, T.E. Seizure after levobupivacaine for interscalene brachial plexus block. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.96, p.1188-1190, 2003.

CREWS, J.C.; WELLER, R.S.; MOSS, J. *et al.* Levobupivacaine for axillary brachial plexus block: a pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.95, p.219-223, 2002;

DALLY, J. W.; RILEY, W. F.; MCCONNEL, K. G. **Instrumentation for engineering measurements**. 2nd. ed. New York: John Wiley, 1992.

D'AMBROSIO, A. *et al.* S(-) bupivacaine (levobupivacaine) in peripheral blocks: preliminary results. **Minerva Anestesiol.**, Torino, v.67, Suppl 1, p.37-43, 2001.

DAVIS, N.L.; DE JONG, R.H. Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.61, p.6264, 1982.

DAVIS, S.G. On the effects of narcosis upon the body temperature. **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, Baltimore, v. 20, p.118, 1909.

DEAKIN, C.D. Changes in core temperature compartment size on induction of general anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, London, v.81, p.861-864, 1998.

DE LA COUSSAYE, J.E. *et al.* Experimental evidence in favor of role of intracellular actions of bupivacaine in myocardial depression. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.74, p.698-702, 1992.

DELFINO, J. A Quiralidade em perspectiva. **Rev. Bras. Anestesiol.**, Rio de Janeiro, v.49, n.6, p.415-416, 1999.

DELFINO, J.; PONTES, S.; VALE, N.B. Estudo comparativo entre a bupivacaína 0,5% e ropivacaína 0,5% isobáricas na anestesia subaracnóidea para cirurgia ortopédica. **Rev. Bras. Anestesiol.**, Rio de Janeiro, v.49, p.160-164, 1999.

DELFINO, J. ; VALE, N.B. ; MAGALHÃES FILHO, E. Ropivacaína e levobupivacaína a 0,45% associadas a opióides em anestesia peridural para cesariana: estudo comparativo. **Rev. Bras. Anestesiol.**, Rio de Janeiro, v.49, p.244-248, 1999.

DENSON, D.D.; BEHBEHANO, M.M.; GREGG, R.V. Enantiomer-specific effects of na intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. **Reg. Anesth.**, New York, v.17, p. 3111-3116, 1992.

DESBOROUGH, J. P. Body temperature control and anaesthesia. **Br. J. Hop. Med.**, London, v. 57, n.9, p. 440-442, 1997.

DRIPPS, R. D. Evaluation of the response to anesthetics: the signs and stages. In: **Introduction to anaesthesia: the principle of safe practice**. 5th.ed. Philadelphia: W. B. Sanders, 1977. p.233.

DUBOIS, D.; DUBOIS, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.17, p.863-871, 1916.

ENGLISH, M. J. *et al.* Heat loss in an animal experimental model. **J. Trauma**, Baltimore, v.31 n.1, p 36-38, 1991.

EKBLOM, B. *et al.* Temperature regulation during exercise dehydration in man. **Acta Physiol. Scand.**, Oxford, v.79, p.475-483, 1970.

FERREIRA, F.M.C. **A importância da estereoisomeria na atividade bloqueadora neural: estudo experimental com anestésicos locais em nervo ciático de rato.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999,

FUKUDA, H. *et al.* Sevoflurane is equivalent to isoflurane to attenuating bupivacaine induced arrhythmias and seizures in rats. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.83, p.570-573, 1996.

FUMIKO, M. *et al.* Nicardipine reduces the cardio-respiratory toxicity of intravenously administered bupivacaine in rats. **Can. J. Anaesth.**, Toronto, v. 37, n. 8, p. 920-923, 1990.

FOSTER, R.H.; MARKHAM, A. Levobupicaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. **Drugs**, New York, v.59, p.551-579, 2000.

FRANK, S. M. *et al.* Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 78, p. 468-476, 1993.

FRANK, S. M. *et al.* The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 82, p. 83-89, 1995.

GAGGE, A. P.; NISHI, Y. Heat exchange between human skin surface and thermal environment. In: LEE, D. (Ed). **Handbook of physiology: reactions to environmental agents**. Bethesda: American Physiological Society, 1977. p.69-92.

GENTILELLO, L. M. Advances in the management of hypothermia. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.75, p.243-256, 1995.

GOLDBERG, M. J.; ROE, C. F. Temperature changes during anesthesia and operations. **Arch. Surg.**, Chicago, v.93, p.365-369, 1966.

GOULD, D.B.; ALDRETE, J.A. Bupivacaine cardiotoxicity in a patient with renal failure. **Acta Anaesth Scand.**, Oxford, v.27, p.18-21,1983.

GREGORY, J. S. *et al.* Incidence and timing of hypothermia in trauma patients undergoing operations. **J. Trauma**, Baltimore, v. 31, p. 795-800, 1991.

GROßKLAUS, R.; BERGMANN, K. E. Physiology and regulation of body temperature. In: ENGEL, J. M.; RING, E. F. J. (Ed). **Thermological methods**. Weinheim: Verlagsgesellschaft, 1985. p.11-20.

GUYTON, A. C. Energetics, metabolic rate, and regulation of body temperature. In: _____. **Human physiology and mechanism of disease**. 5th ed. New York: Saunders, 1992. p.946-961.

HALL, G. M. Body temperature and anesthesia. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 50, p. 39-44, 1978.

HAMBLÉN, R. A.; STEPHEN, C. R. Body temperature variations during anesthesia. **Clin. Anaesth.**, v. 3, p. 190-195, 1968.

HAMMEL, H. T. Thermal properties of fur. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v. 182, p.369-376, 1995.

HANNEBERG, S. *et al.* Effects of a thermal ceiling on postoperative hypothermia. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, Oxford, v.29, p.602-606, 1985.

HARDY, J. D. The radiation of heat from the human body. I. An instrument for measuring the radiation and surface temperature of the skin. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 13, p. 593-604, 1934.

HARDY, R. N. **Temperatura e vida animal**. São Paulo: EPU, 1981.

HART, J. S. Calorimetric determination of average body temperature of small mammals and its variation with environmental conditions. **Can. J. Zool.**, Ottawa, v. 29, p. 224-233, 1951.

HASSENSTEIN, B. **Biologische kibernetik**. Heidelberg: Quelle & Meyer, 1973.

HOLDCROFT, A.; HALL, G. M. Heat loss during anesthesia. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 50, p. 157-164, 1978.

HOLDCROFT, A.; HALL, G. M.; COOPER, G. M. Redistribution of heat during anaesthesia. **Anaesthesia**, London, v. 43, p. 758-764, 1979.

HORLOCKER, T.T.; WEDEL, D.J.; WEDEL, D.J. Local Anesthetic toxicity does product labeling reflect actual risk? **Reg. Anesth. Pain Med.**, New York, v.27, p.562-567, 2002.

HUANG, Y.F. *et al.* Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous bupivacaine and levobupivacaine in sheep. **Anesth Analg.**, Cleveland, v.86, p.797-804, 1998.

IMRIE, M.H.; HALL, G.M. Body temperature and anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, London, v.64, p.346-354, 1990.

JOACHIMSSON, P. O. *et al.* Prevention of intraoperative hypothermia during abdominal surgery. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, Oxford, v. 31, n.4, p.330-337, 1987.

JUARISTI, E. **Introduction to stereochemistry and conformation analysis.** New York: J. Wiley, 1991.

JURKOVICH, G.J. *et al.* Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survivor. **J. Trauma**, Baltimore, v. 27, p. 1019-1024, 1987.

KIRSCH, K. A. Physiology of skin surface temperature. In: ENGEL, J. M.; RING, E. F. J. (Ed.). **Thermological methods.** Wwinheim: Verlagsgesellschaft, 1985. p. 1-9.

KLEIN, S.M. Successful resuscitation after ropivacaine- induced, ventricular fibrillation. **Anesth Analg.**, Cleveland, v.97, p.901-903, 2003.

KLINE, S.J.; STEELE, W.G. **Experimentation and uncertainty analysis for engineers.** New York: John Wiley, 1953.

KOPACZ, D.J.; ALLEN, H.W.; THOMPSON ,G.E. Double-blind randomized trial of 0,75% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing major elective abdominal surgery. **Anesth Analg.**, Cleveland, v.90, p. 642-648, 2000.

KOPACZ, D.J.; ALLEN, H.W. Accidental intravenous levobupivacaine. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.89, p.1027-1029, 1999.

KRISTENSEN, G.; GULDAGER, H.; GRAVESEN, H. Prevention of peroperative hypothermia in abdominal surgery. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, Oxford, v. 30, n. 4, p. 314-316, 1986.

KULKARNI, P.; WEBSTER, J.; CARLI; F. Body heat transfer during hip surgery using active core warming. **Can. J. Anaesth.**, Toronto, v. 42, n. 7, p. 571-576, 1995.

KURZ A. *et al.* Thermoregulatory vasoconstriction impairs active core cooling. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 82, n.4, p. 870-876, 1995.

KURZ, A. *et al.* Thermoregulatory vasoconstriction and perianesthetic heat transfer. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, Oxford, v. 109, p.30-33, 1996.

KURZ, A., SESSLER, D. I.; LENHARDT, R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.334, p.1209-1215, 1996.

LADD, L.A. *et al.* Effects of CNS site-directed carotid arterial infusions of bupivacaine and ropivacaine in sheep. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.97, p.418-428, 2002.

LEE-SON, M.B. *et al.* Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.77, p.324-335, 1992.

LITTLE, R. A. Heat production after injury. **Br. Med. Bull.**, London, v. 41, p. 26-231, 1985.

LIU, P. *et al.* Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetic in anesthetized ventilated dogs. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.62, p.322-31,1982.

LIU, P. *et al.* Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.62, p.375-379, 1983.

LOFSTROM B, Aspects of pharmacology of local anesthetic agents. **Br. J. Anesth.**, London, v.42, p.194-206, 1970.

LUNA, G. K. *et al.* Incidence and effect of hypothermia in seriously injured patients. **J. Trauma**, Baltimore, v. 27, p.1014-1018, 1987.

MALAMED, S.F. **Handbook of local anesthesia**. 4th ed . St Louis: Mosby, 1997.

MÂNICA, J. **Anestesiologia: princípios e técnicas**. 3^a ed. Porto Alegre : Artmed, 2004.

MARTIN, C. J. The respiratory exchange of animals and man. **Lancet**, London, v. 2, p. 561, 1930.

MATSUKAWA, T. *et al.* Heat flow and distribution of general anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 82, n.3, p. 662-673, 1995.

MAZOIT, J.X.; BOICO, O.; SAMMI, K. Myocardial uptake of bupivacaine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v.77, p.477-482, 1998.

MCILVAINE WB, KNOX FR, et al, Continuous infusion of bupivacaine via intrapleural catheter for analgesia after thoracotomy in children. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.69, p.261-264, 1988.

MEADE, R. H. **An introduction to the history of general surgery**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1968.

MICHELSON, A. D. *et al.* Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. **Thromb. Haemost.**, London, v. 71, p. 33-40, 1994.

MILLER,R.D. **Anesthesia**. 5^a ED. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, Cap. 1, P.1-11; Cap. 13, p. 491-517.

MODLIN, I. M. Surgical triumvirate of Theodor Kocher, Harvey Cushing, and William Halsted. **World J. Surg.**, New York, v. 22, n.1, p. 103-113, 1998.

MOORE, S.S. *et al.* The role of irrigation in the development of hypothermia during laparoscopic surgery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.176, n.3, p.598-602, 1997.

MORGAN, E.G.J.; MIKAIL, M.S; MURRAY, M.J. **Clinical anesthesiology**. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Company, 2002. p.233-240.

MORTHY, S.S. Apnea and seizures following retrobulbar local anesthetic injection. **J. Clin. Anesthesiol.**, New York, v.15, p.267-270, 2003.

MORLEY, W.H. The effect of anaesthesia upon the body temperature. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.3, p.300-303, 1903.

MORLEY-FORSTER, P. K. Unintentional hypothermia in the operating room. **Can. J. Anaesth.**, Toronto, v.33, p.515-528, 1986.

MORRIS, R. H.; WILKEY, B. R. Influence of ambient temperature on patient temperature during surgery not involving body cavities. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 32, n.2, p. 102-107, 1970.

MORRIS, R. H. Operating room temperature and the anesthetized paralyzed patient. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 102, p. 95-98, 1971a.

MORRIS, R. H. Influence of ambient temperature on patient temperature during intra-abdominal surgery. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v. 173, n.2, p. 230-233, 1971b.

NATH,S.; HAGGMARK,S. *et al.* Differential depressant and electrophysiologic cardio toxicity of local anesthetics: an experimental study with special reference to lidocaine and bupivacaine. **Anesth. Analg.**, Cleveland, 65:1263-70,1986.

NEWMAN, B. J. Control of accidental hypothermia. **Anesthesia**, London, v. 26, p. 177-187, 1971.

NICOLLETTI, R. L. *et al.* Estudo da temperatura retal de pacientes anestesiados em sala refrigerada. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.13, p.119, 1963.

NOLPH, K. D. **Peritoneal dialysis**. 3rd ed. Norwell: Kluwer Academic, 1989.

OHMURA, S. A Comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats. **Anesth. Analg.**, International Anesthesia Research Society v. 88, p.155-9. 1999.

OTAMIRI, T.; SJÖDAHL, R.; TAGESSON, C. Na experimental model for studying reversible intestinal ischemia. **Acta Chir. Scand.**, Oxford, v.153, p.51-56, 1987.

OTTO, H. *et al.* Ein tragbarer digitaler Meßwertspeicher mit hoher Auflösung für Körpertemperaturen. **Biomed. Tech.**, Berlin, v. 26, p. 9-12, 1980.

PEREIRA, R. I. C. Farmacologia dos Anestésicos Locais. In: SAESP. TRATADO DE ANESTESIOLOGIA , 6ª ED.SÃO PAULO: ATHENEU, 2006. Cap.91,Pg. 1141-1147.

PIROTTA, D.; SPRIGGE, J. Convulsions following auxiliary brachial plexus blockade with levobupivacaine: case report. **Anesthesia**, London, v.57 p.1187-1189, 2002.

PITKANEN, M. *et al.* Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. **Reg. Anesth.**, New York, v.17, p.183-192, 1992.

PLATTNER, O. *et al.* Postanesthetic vasoconstriction slows peripheral-to-core transfer of cutaneous heat, thereby isolating the core thermal compartment. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v. 85, p.899-906, 1997.

POLLARD J.B. Common mechanisms and strategies for prevention and treatment of cardiac arrest during epidural anesthesia. **J. Clin. Anesth.**, 14, n.1, p.52-52, 2002.

REED, R. L. *et al.* The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies. **J. Trauma**, Baltimore, v.33, p.465-470, 1992.

REIZ, S.; NATH, S. Cardiotoxicity of local anesthetic agents. **Br. J. Anaesth.**, Altrincham, v.58, p.736-746, 1986.

ROE, C. F. *et al.* The influence of body temperature on early postoperative oxygen consumption. **Surgery**, St. Louis, v. 60, p. 85-92, 1966.

ROE, C. F. Effect of bowel exposure on body temperature during surgical operations. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v.122, n.1, p.13-15, 1971.

ROTONDO, M. F.; ZONIES, D.H. The damage control sequence and underlying logic. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.77, n.4, p.761-777, 1997.

SALZANO, S. D. T. **Estudo da variação de temperatura corpórea no paciente anestésico cirúrgico**. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 1972.

SANTOS, A.C. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant eyes. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.95, p.1256-64, 2001.

SATO, R.T.C. *et al.* Bupivacaína racêmica a 0,5% e mistura com excesso enantiomérico de Levobupivacaína 50 % (S75-R25) a 0,5% no bloqueio do plexo braquial para cirurgia ortopédica. Estudo Comparativo. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v. 55, p.165-174, 2005.

SCHMIDT – NIELSEN, K. **Fisiologia animal**: adaptação e meio ambiente. 5. ed. São Paulo: Livraria Santos, 1996.

SCHMIED, H. *et al.* Mild Hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. **Lancet**, London, v.347, n.8997, p.289-292, 1996.

SCOTT, C. C. Laminar linear flow system of ventilation – its application to Medicine and Surgery. **Lancet**, London, v.1, p.989-992, 1970.

SESSLER, D. Central thermoregulatory inhibition by general anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.75, p.557-559, 1991.

SESSLER, D.I., Perianesthetic thermoregulation and heat balance in humans. **FASEB J.**, Bethesda, v.7, p.638-644, 1993.

SESSLER, D. I. *et al.* Heat loss during surgical skin preparation. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.78, p.1055-1054, 1993.

SESSLER, D.I. Consequences and treatment of perioperative hypothermia. **Anesthesiol. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 12, p. 425-456, 1994.

SESSLER, D. I.; SESSLER, A. M. Experimental determination of heat flow parameters during induction of general anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 89, n. 3, p. 657-665, 1998.

SHANKS, C. A. Mean skin temperature during anaesthesia: na assessment of formulae in the supine surgical patient. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 47, p. 871-875, 1975.

SHURAN, M.; NELSON, R. A. Quantification of energy expenditure by infrared thermography. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 53, p. 1361-1367, 1991.

SILVA, A.C. Metabolismo energético. In: VILELA, G. G.; BACILA, M.; TASTALDI, H. (Ed.). **Bioquímica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1961. p.719-747.

SIMONETTI, M.P.B. S(-). Bupivacaine and RS(+/-) Bupivacaine: A comparison of effects on the right and left atria of the rat. **Reg Anesth.**, New York, v.22, p.58, 1997.

SIMONETTI, M.P.B.; VALINETTI, E.A.; FERREIRA, F.M.C. Avaliação da atividade anestésica local da S(-) bupivacaina: Estudo experimental in vivo no nervo ciático de rato. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.47, p.425-434, 1997.

SIMONETTI, M.P.B.; BATISTA R.A.; FERREIRA F.M.C. Estereoisomeria:a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.48, p.390-399, 1999.

SIMONETTI, M.P.B.; FERREIRA, F.M.C. Does the isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block? **Reg. Anesth. Pain Med.**, New York, 24: (3/ Suppl.) : 43, 1999.

SIMONETTI, M.P.B. Anestésicos locais espinhais levógiros. In: VALE,N. ; DELFINO, J. **Anestesia peridural**: atualização e perspectiva. São Paulo: Atheneu, 2000. p.81-92.

SIMONETTI, M.P.B. Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda da bupivacaina racêmica e a mistura com excesso enantiomérico de 50 %

(S75:R25). Estudo experimental em cães. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.56, n.6, 2006.

SLOTMAN, G.; JED, E.; BURCHARD, K. Adverse effects of hypothermia in postoperative patients. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v. 149, p. 495-501, 1985.

SOLSONA, F.; MARTINEZ COMIN, L.; MARTINEX-COMIN, M. P. The history of thermography. **Acta Thermogr.**, Napoli, v. 3, n. ½, p. 83-88, 1978.

SPECTOR, W. S. **Handbook of biological data**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1956. p. 175.

SPENCER S. LIU. *et al.* Local Anesthetics. In: BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. **Clinical anaesthesia**. 4th ed. Philadelphia: Ed. Lippincott & Wilkins, 2001. p. 449-469.

STEPHEN, C. R. *et al.* Body temperature regulation during anesthesia during infants childrens. **JAMA**, Chicago, v. 174, p.1579, 1960.

STEWART, B. T. *et al.* Hypothermia in open and laparoscopic colorectal surgery. **Dis. Colon Rectum**, Baltimore, v.42, n.10, p.1292-1295, 1999.

STOELTING, R. K. S. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1999. p.158-180.

STOELTING, R.K.S. **Prática anestésica**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1997. p.109.

TANAKA, P.P. *et al.* Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de membros inferiores. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v.53, p.331-337, 2003.

TØLLØFSRUD, S. G.; GUNDERSEN, Y.; ANDERSEN, R. Peroperative hypothermia. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, Oxford, v. 28, n. 5, p. 511-515, 1984.

TRACHEZ, M.M. *et al.* Motor nerve blockade potency and toxicity of non-racemic bupivacaína in rats. **Acta Anaesthesiol Scand.**, Oxford, v.49, p.66-71, 2005.

VALE, N.; DELFINO, J. Farmacologia dos anestésicos locais. In: VALE, N.; DELFINO, J. **Anestesia peridural: atualização e perspectiva**. São Paulo: Atheneu, 2000. p.41-64.

VALENZUELA, C.; DELPON, E.; TAMKUM M.M. Sereoselective block of a human cardiac potassium channel by bupivacaine enantiomers. **Biophys J.**, New York, v.69, p.418-427, 1995.

VANHOUTTE, F. *et al.* Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. **Br. J. Pharmacol.**, London, v.103, p. 1275-1281, 1991.

WARNER, W. A.; HAMILTON, W.M.D. Inadvertent hypothermia with metabolic acidosis and circulatory depression. **JAMA**, Chicago, v. 199, n. 6, p. 411-412, 1967.

WEAST, R. C. **Handbook of chemistry and physics**. 50th ed. Cleveland: Chemical Rubber, 1969.

WEISS, W.A. Intravenous use of lidocaine for ventricular arrhythmias. **Anesth. Analg.**, Cleveland, v. 39, p.369-381,1960.

WILLIAMS, K.; LEE, E. Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. **Drugs** , New York, v.30, p.333-354, 1985.

WULF, H. Do “lefthanders” make better local anesthetics? The relevance of stereoisomerism in clinical practice as shown by new local anesthetics. **Anesthetist.**, New York, v.46, p.622-626, 1997.

YUTAKA, O. Vasodilation increases the threshold for bupivacaine-induced convulsions in rats. **Anesth. Analg.**, International Anesthesia Research Society v. 98, p.677-682. 2004.

YETMAN, R. J. *et al.* Comparison of temperature measurements by an aural infrared thermometer with measurements by traditional rectal and auxiliary techniques. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 122, n. 5, pt. 1, 769-773, 1993.

ZAHORSKA-MARKIEWICZ, B. Thermic effect of food and exercise in obesity. **Eur. J. Appl. Physiol.**, Berlin, v. 44, p. 231-235, 1980.

ZARZUR, E. Comparação entre bupivacaina racêmica e levógiraa 0,5%. Estudo em anestesia peridural para cirurgia de varizes. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v. 49, p. 296-297, 1999.

ANEXO

I) DA AQUISIÇÃO DE DADOS TÉRMICOS

Os dados térmicos foram rigorosamente obtidos pelo seguinte:

“**A análise da temperatura média** captada de toda a área do experimento, ou seja, **a monitorização do rato (objeto do estudo) dentro da gaiola (meio ambiente)**, serviu para demonstrar fenômenos intrínsecos ao animal, que influenciassem 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. “ conforme fls. 27 da dissertação, utilizando-se a primeira lei da Termodinâmica para um sistema fechado em regime permanente (fls 26 da dissertação).

A média do conjunto rato-gaiola, que foram efetivamente vistos a partir do monitor do equipamento termográfico, em experimentos, e anotados em planilha Excel, durante o período mês de junho até dezembro de 2007, sendo última data de modificação do arquivo em data de dezembro de 2007, conforme Fig. 1:

Planilha eletrônica do Excel contendo dados térmicos tipo variável - **Temperatura média**, captada de toda área de experimento, ou seja, monitorização do rato (objeto do estudo) dentro da gaiola (meio ambiente) com ultima data de modificação em dezembro de 2007 com 30 pontos de temperatura média do início (T1) do experimento para cada um dos grupos e que foi transcrita para análise estatística conforme modelo termodinâmico descrito na metodologia do presente trabalho.

The screenshot shows a Microsoft Excel spreadsheet with the following data:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1		MEDIA	SD	media l	sd l	media b	sd b						
2	1	20.4	0.01	21		20.1							
3	2	20.5	0.01	21		20.2							
4	3	20.5	0.01	20.9		20.2							
5	4	20.4	0.01	20.9		20.1							
6	5	20.5	0.01	20.8		20.5							
7	6	20.3	0.01	20.9		21.1							
8	7	20.4	0.01	20.9		21.1							
9	8	20.4	0.01	20.9		21.3							
10	9	20.4	0.01	20.8		21.3							
11	10	20.5	0.01	20.8		21.5							
12	11	20.5	0.01	20.9		21.5							
13	12	20.4	0.01	20.9		21.5							
14	13	20.4	0.01	20.9		21.5							
15	14	20.4	0.01	20.9		22							
16	15	20.4	0.01	20.9		22							
17	16	20.5	0.01	21		21.5							
18	17	20.6	0.01	20.9		21.5							
19	18	20.6	0.01	21		21.4							
20	19	20.6	0.01	20.9		21.2							
21	20	20.5	0.01	20.9		21.2							
22	21	20.5	0.01	20.9		21							
23	22	20.4	0.01	20.9		21.1							
24	23	20.4	0.01	20.9		21.4							
25	24	20.5	0.01	20.9		21.5							
26	25	20.5	0.01	20.8		21.3							
27	26	20.6	0.01	20.8		21.2							
28	27	20.6	0.01	20.9		21.2							
29	28	20.6	0.01	20.9		21.2							
30	29	20.6	0.01	20.9		21.3							
31	30	20.6											
32													
33			0.01										
34			0.01										

Figura 1: Planilha com anotações da média de temperatura anotadas junto ao EXCEL NO MOMENTO T1 (início do experimento).

II) ANÁLISE ESTATÍSTICA e APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados foram apresentados após análise estatística e da aplicação do modelo termodinâmico.

Extraído da dissertação:

“3.2.3 Modelo termodinâmico

Para este modelo foi aplicada a primeira lei da Termodinâmica para um sistema fechado em regime permanente.

O volume de 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 este volume controle, que é a temperatura central. Mensurou-se a perda de calor do rato para o meio externo, \dot{Q} , considerando-se a massa e o calor específico do animal (3,8 kJ/kg.°C) divididos pelo intervalo total de tempo do experimento:

$$\dot{Q} = \frac{m.c.\Delta T}{\Delta t}$$

onde: \dot{Q} - perda de calor [W]

m - massa do animal [kg]

c - calor específico do animal [J/(kg.°C)]

ΔT - diferença entre as temperaturas inicial e final [°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).”

III) DEMONSTRAÇÃO DE CÁLCULO DE TAXA DE TRANSFERÊNCIA DE CALOR (MOMENTO T3= trinta minutos após injeção de anestésico)

Os arquivos **.sta** foram programados para cálculo da taxa de transferência de calor, de acordo com a fórmula acima citada;

Conjunto de documentos datados de 2007 utilizados na dissertação, à época dos fatos, e que após processamento estatístico, resultaram nos resultados apresentados quanto a taxa de transferência de calor em tempo T3.

Name ^	Size	Type	Date Modified
 NOVO	4 KB	STATISTICA Data	12/21/2007 1:09 PM
 NOVO2	5 KB	BAK File	12/26/2007 10:34 PM
 NOVO2	7 KB	STATISTICA Data	12/26/2007 11:46 PM
 NOVO3	4 KB	STATISTICA Data	12/21/2007 3:06 PM
 transfer	4 KB	STATISTICA Graph	12/26/2007 10:43 PM

Para se chegar a taxa de transferência de calor dedicou-se junto a dissertação do mestrado às fls 24,25 e 26 minuciosa descrição metodológica quanto as fórmulas utilizadas, unidades expressas e do uso do pacote computacional especializado STATISTICA 5.1 que foram efetivamente realizados de acordo com o método descrito à época dos fatos, demonstrando-se:

Clicando-se no arquivo transfer.STG tipo STATISTICA Graph com última data de modificação em dezembro de 2007, objetivamente adentra-se no programa computacional especializado STATISTICA 5.1 licenciado junto a Universidade Federal do Paraná, conforme figura abaixo:

De igual sorte, os arquivos.sta são também gerenciados pelo STATISTICA 5.1, conforme Fig. 2:

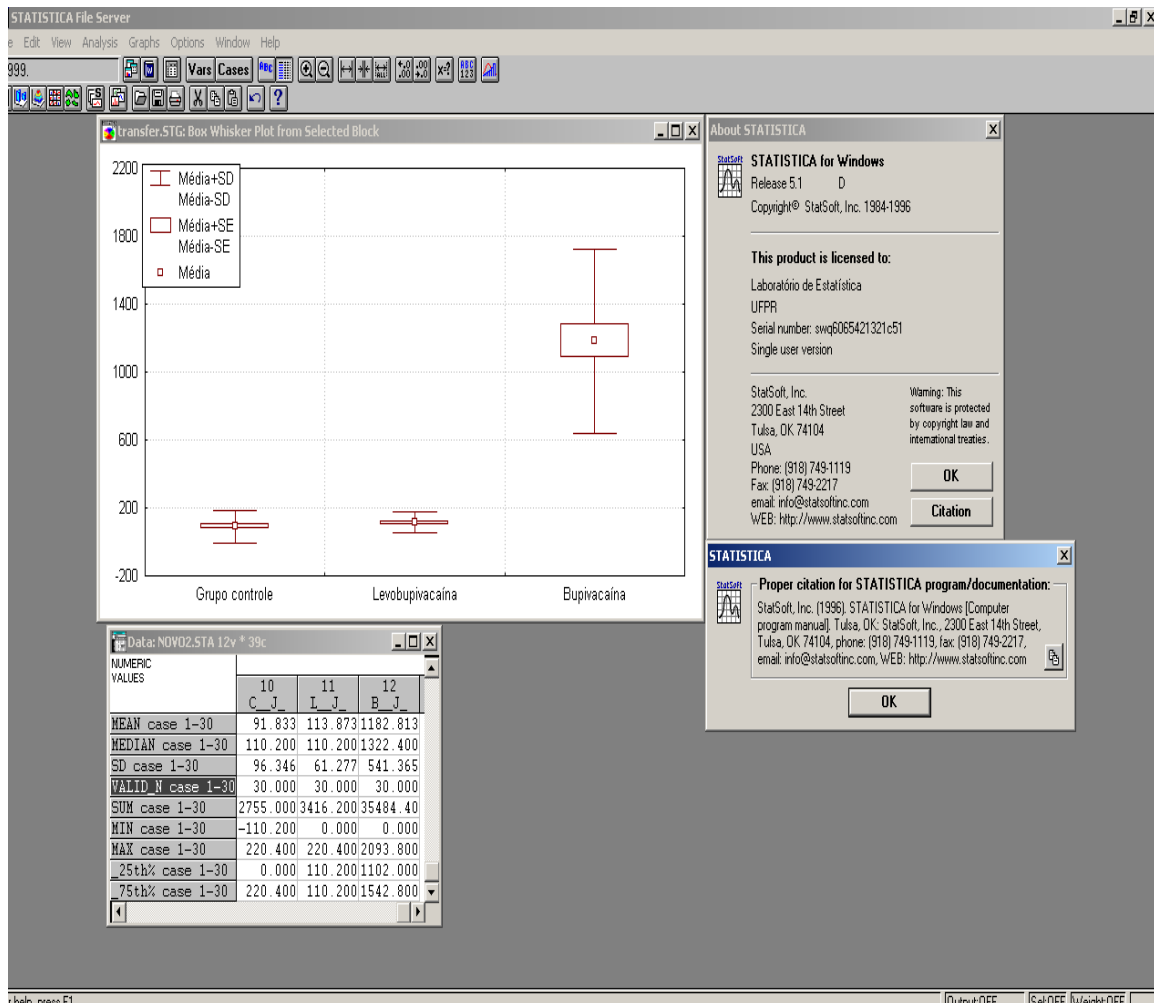


Figura 2: Arquivos transfer.STG e NOVO2.STA abertos junto ao STATISTICA 5.1 do Laboratório de Estatística da UFPR.

Este produto final (arquivo transfer.STG) é pertencente e oriundo do programa STATISTICA e referente a múltiplos cálculos realizados pelo próprio programa STATISTICA com estritos fins de atender ao contido junto ao método eleito pela dissertação junto ao ítem “3.2.3 Modelo Termodinâmico” a partir da programação do arquivo NOVO2.STA com **estrutos fins de cálculos matemáticos estatísticos para atender o modelo termodinâmico delimitado pela metodologia da dissertação.**

O Gráfico 8 dos resultados na dissertação que foi importado do arquivo transfer.STG é o mais contundente, absoluto e fiel **resultado representado pelo fator de tendência central (média e desvio padrão) selecionado e a variabilidade (ANOVA) selecionado para cada grupo estudado (n=30).**

Observe-se que os resultados dos cálculos obtidos e apresentados na Fig. 3 estão em total congruência com os apresentados junto à dissertação de mestrado (fl.33), havendo a notícia junto ao programa computacional STATISTICA 5.1 extraído do arquivo original NOVO2.STA de que foram levados em consideração para este estudo 30 (trinta casos) válidos.

STATISTICA File Server - [Data: NOVO2.STA 12v * 39c]

File Edit View Analysis Graphs Options Window Help

20.4

NUMERIC VALUES

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	MEDIA_C	VAR2	MEDIA_L	VAR4	MEDIA_B	VAR6	DIF_C	DIF_L	DIF_B	C_J_	L_J_	B_J_
	20.400	.100	21.000	.100	20.100	.100	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	20.500	.100	21.000	.100	20.200	.100	.100	0.000	.100	110.200	0.000	110.200
	20.500	.100	20.900	.100	20.200	.100	.100	.100	.100	110.200	110.200	110.200
	20.400	.100	20.900	.100	20.100	.100	0.000	.100	0.000	0.000	110.200	0.000
	20.500	.100	20.800	.100	20.500	.100	.100	.200	.400	110.200	220.400	440.800
	20.300	.100	20.900	.100	21.100	.100	-.100	.100	1.000	-110.200	110.200	1102.000
	20.400	.100	20.900	.100	21.100	.100	0.000	.100	1.000	0.000	110.200	1102.000
	20.400	.100	20.900	.100	21.300	.100	0.000	.100	1.200	0.000	110.200	1322.400
	20.400	.100	20.800	.100	21.300	.100	0.000	.200	1.200	0.000	220.400	1322.400
	20.500	.100	20.800	.100	21.500	.100	.100	.200	1.400	110.200	220.400	1542.800
	20.500	.100	20.900	.100	21.500	.100	.100	.100	1.400	110.200	110.200	1542.800
	20.400	.100	20.900	.100	21.500	.100	0.000	.100	1.400	0.000	110.200	1542.800
	20.400	.100	20.900	.100	21.500	.100	0.000	.100	1.400	0.000	110.200	1542.800
	20.400	.100	20.900	.100	22.000	.100	0.000	.100	1.900	0.000	110.200	2093.800
	20.400	.100	20.900	.100	22.000	.100	0.000	.100	1.900	0.000	110.200	2093.800
	20.500	.100	21.000	.100	21.500	.100	.100	0.000	1.400	110.200	0.000	1542.800
	20.600	.100	20.900	.100	21.500	.100	.200	.100	1.400	220.400	110.200	1542.800
	20.600	.100	21.000	.100	21.400	.100	.200	0.000	1.300	220.400	0.000	1432.600
	20.600	.100	20.900	.100	21.200	.100	.200	.100	1.100	220.400	110.200	1212.200
	20.500	.100	20.900	.100	21.200	.100	.100	.100	1.100	110.200	110.200	1212.200
	20.400	.100	20.900	.100	21.000	.100	.100	.100	.900	110.200	110.200	991.800
	20.400	.100	20.900	.100	21.100	.100	0.000	.100	1.000	0.000	110.200	1102.000
	20.400	.100	20.900	.100	21.400	.100	0.000	.100	1.300	0.000	110.200	1432.600
	20.500	.100	20.900	.100	21.500	.100	.100	.100	1.400	110.200	110.200	1542.800
	20.500	.100	20.800	.100	21.300	.100	.100	.200	1.200	110.200	220.400	1322.400
	20.600	.100	20.800	.100	21.200	.100	.200	.200	1.100	220.400	220.400	1212.200
	20.600	.100	20.900	.100	21.200	.100	.200	.100	1.100	220.400	110.200	1212.200
	20.600	.100	20.900	.100	21.200	.100	.200	.100	1.100	220.400	110.200	1212.200
	20.600	.100	20.900	.100	21.300	.100	.200	.100	1.200	220.400	110.200	1322.400
	20.600	.100	20.900	.100	21.300	.100	.200	.100	1.200	220.400	110.200	1322.400
MEAN case 1-30										91.833	113.873	1182.813
MEDIAN case 1-30										110.200	110.200	1322.400
SD case 1-30										96.346	61.277	541.365
VALID_N case 1-30										30.000	30.000	30.000
SUM case 1-30										2755.000	3416.200	35484.40
MIN case 1-30										-110.200	0.000	0.000
MAX case 1-30										220.400	220.400	2093.800
.25th% case 1-30										0.000	110.200	1102.000

Figura 3: Resultados dos cálculos obtidos com o programa computacional STATISTICA 5.1.

Para tanto, as colunas contendo as variáveis 1, 3 e 5 na Fig. 3 correspondem ao tempo T1 (imediatamente após a injeção),

A fórmula
$$\dot{Q} = \frac{m.c.\Delta T}{\Delta t}$$

onde: \dot{Q} - perda de calor [W]

m - massa do animal [kg]

c - calor específico do animal [J/(kg.°C)]

ΔT - diferença entre as temperaturas inicial e final [°C]

Δt – intervalo de tempo de cada experimento [s].

Em seu numerador:

ΔT - diferença entre as temperaturas inicial e final [°C] significa T1-T3 entre cada grupo, anotadas respectivamente nas células 7, 8 e 9 da Fig. 3, correspondentes aos Gráficos 1 ao 7 da presente dissertação;

As colunas 10, 11 e 12 da Fig. 3 referem-se aos valores que deram origem ao Gráfico 8 e Quadro 1 da dissertação, após cálculos levando-se em conta a massa do animal, calor específico do animal, diferença entre as temperaturas e o intervalo de tempo de cada experimento (T3 = 30 minutos, 1800 segundos);

Confirmam-se os resultados estatisticamente significativos pela metodologia ANOVA/MANOVA.

IV) CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tratou-se de experimento complexo com múltiplos e variados tópicos em Ciência e Arte médica com conhecimentos de diversas especialidades médicas fazendo-se interessar Fisiologia, Farmacologia, Toxicologia, Anestesiologia, Cirurgia Geral, incluindo-se o concurso do entendimento dos fatos médicos (efeito vasomotor) por meio da interface da arte da interpretação de informação térmica.