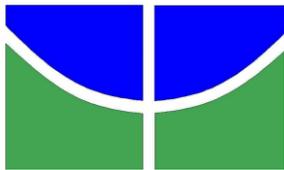


**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL**

**ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS CLÍNICOS E ANESTÉSICOS DA  
BUPIVACAÍNA, LEVOBUPIVACAÍNA OU ROPIVACAÍNA POR VIA INTRATECAL EM  
OVELHAS**

**LUIZ GUSTAVO FLORENCIO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL  
BRASÍLIA/DF  
JULHO/2012**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL**

**ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS CLÍNICOS E ANESTÉSICOS DA  
BUPIVACAÍNA, LEVOBUPIVACAÍNA OU ROPIVACAÍNA POR VIA INTRATECAL EM  
OVELHAS**

**LUIZ GUSTAVO FLORENCIO**

**ORIENTADOR: RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL**

**PUBLICAÇÃO: 054/2012**

**BRASÍLIA/DF**



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL

ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS CLÍNICOS E ANESTÉSICOS DA  
BUPIVACAÍNA, LEVOBUPIVACAÍNA OU ROPIVACAÍNA POR VIA INTRATECAL EM  
OVELHAS

LUIZ GUSTAVO FLORENCIO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE  
ANIMAL, COMO PARTE DOS REQUISITOS  
NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE EM SAÚDE ANIMAL.

APROVADA POR:

---

RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA, PROFESSOR DOUTOR (UnB)

(ORIENTADOR)

---

ANTÔNIO RAPHAEL TEIXEIRA NETO, PROFESSOR DOUTOR, (UnB)

(EXAMINADOR INTERNO)

---

ANDERSON FARIAS, PROFESSOR DOUTOR, (UPIS)

(EXAMINADOR EXTERNO)

BRASÍLIA, 06 DE JULHO DE 2012

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

FLORENCIO, L. G. **Estudo comparativo dos efeitos clínicos e anestésicos da bupivacaína, levobupivacaína ou ropivacaína por via intratecal em ovelhas.** Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2012, 72 p. Dissertação de Mestrado.

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

### FICHA CATALOGRÁFICA

Florencio, Luiz Gustavo

Estudo comparativo dos efeitos clínicos e anestésicos da bupivacaína, levobupivacaína ou ropivacaína por via intratecal em ovelhas. / Luiz Gustavo Florencio orientação de Ricardo Miyasaka de Almeida – Brasília, 2012. 72 p.

Dissertação de Mestrado (M) – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2012.

1. Analgesia, 2. Anestésico local, 3. Bloqueio motor, 4. Dor, 5. Ovinos, 6. Raquianestesia. I. Almeida, R. M. II. Título.

**CDD ou CDU**

**Agris/FAO**

A Deus, meus pais, minha esposa e meus filhos, eles sabem quanto tempo abdiquei da companhia deles para me dedicar a este trabalho.

**DEDICO**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, aos meus pais (Luiz e Geralda), a minha esposa Cristiane e aos meus filhos João Pedro, Ketlyn Lorrane e Andressa Beatriz, por terem paciência e compreensão nos meus períodos de ausência.

À Faculdade de Agronomia e Veterinária da Universidade de Brasília, principalmente ao pessoal do Hospital Veterinário de Grandes Animais, que cederam o espaço e equipamentos para o projeto.

À CAPES, por ter cedido um ano de bolsa, o que me ajudou muito financeiramente.

Ao DPP, que financiou este projeto com fármacos e material de consumo.

Ao meu orientador Ricardo Miyasaka de Almeida, por ser uma pessoa muito criteriosa e detalhista, o que me ajudou a melhorar como pessoa e como profissional.

Ao professor Francisco Anilton e seu amigo Daniel Ramos, que colaboraram no aprimoramento deste trabalho.

Ao pessoal da nossa equipe de pesquisa Renata, Robson, Fernanda e Thiago, que tornaram este trabalho menos árduo e mais agradável.

Aos meus colegas de profissão Felipe Borém e Jairo, que atenderam meus clientes no meu período de ausência.

A todos que participaram deste projeto de forma direta ou indireta, tornando-o possível.

Muito Obrigado!

“Adoramos a perfeição, porque não a podemos ter; repugna-la-íamos, se a tivéssemos.  
O perfeito é desumano, porque o humano é imperfeito.”

Fernando Pessoa

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
LISTA DE TABELAS .....	ix
LISTA DE FIGURAS .....	xi
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT .....	xv
CAPÍTULO I .....	1
Introdução.....	1
Referencial teórico.....	3
Referências.....	10
CAPÍTULO II .....	15
RESUMO.....	16
ABSTRACT .....	17
Introdução.....	18
Material e Métodos .....	20
Animais .....	20
Preparo dos animais .....	20
Grupos experimentais .....	21
Procedimento anestésico .....	21
Avaliação das variáveis fisiológicas .....	22
Avaliação das variáveis anestésicas .....	23
Análise estatística .....	24
Resultados.....	25
Variáveis fisiológicas .....	25
Variáveis anestésicas.....	37
Discussão .....	45
Conclusão.....	51
Referências.....	52
Anexos.....	58

## LISTA DE TABELAS

	Página
<b>Tabela 1</b> Propriedades físicas e químicas de três anestésicos locais de longa duração. ....	05
<b>Tabela 2</b> Valores das medianas e quartis da frequência cardíaca (bat/min) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	26
<b>Tabela 3</b> Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	27
<b>Tabela 4</b> Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial média (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R). ....	28
<b>Tabela 5</b> Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	29
<b>Tabela 6</b> Valores das medianas e quartis da frequência respiratória (mov/min) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	31
<b>Tabela 7</b> Valores das médias e desvios padrão do pH arterial observado em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R). ....	32
<b>Tabela 8</b> Valores das médias e desvios padrão da pressão parcial arterial de O <sub>2</sub> (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	33

<b>Tabela 9</b> Valores das médias e desvios padrão da pressão parcial arterial de CO <sub>2</sub> (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	34
<b>Tabela 10</b> Valores das médias e desvios padrão do bicarbonato arterial (mmol/L) observado em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	35
<b>Tabela 11</b> Valores das médias e desvios padrão da temperatura retal (°C) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	36
<b>Tabela 12</b> Extensão máxima do bloqueio sensitivo (EBS) e período de recuperação do bloqueio sensitivo (RBS) observados em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	44

## LISTA DE FIGURAS

	Página
<b>Figura 1</b> Posicionamento da ovelha na mesa cirúrgica para realização do procedimento anestésico. A - Vista lateral. B - Vista dorsal. ....	22
<b>Figura 2</b> Representação gráfica das variações das medianas da frequência cardíaca (bat/min) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R). ....	26
<b>Figura 3</b> Representação gráfica das variações das médias da pressão arterial sistólica (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R). ....	27
<b>Figura 4</b> Representação gráfica das variações das médias da pressão arterial média (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R). ....	28
<b>Figura 5</b> Representação gráfica das variações das médias da pressão arterial diastólica (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R). ....	29
<b>Figura 6</b> Representação gráfica das variações das medianas da frequência respiratória (mov/min) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R). ....	31
<b>Figura 7</b> Representação gráfica das variações das médias do pH arterial em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R). ....	32
<b>Figura 8</b> Representação gráfica das variações das médias da pressão parcial arterial de O <sub>2</sub> (mmHg) em ovelhas após injeções	

	intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína grupo (B), levobupivacaína grupo (L) ou ropivacaína grupo (R).....	33
<b>Figura 9</b>	Representação gráfica das variações das médias da pressão parcial arterial de CO <sub>2</sub> (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	34
<b>Figura 10</b>	Representação gráfica das variações das médias do bicarbonato arterial (mmol/L) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	35
<b>Figura 11</b>	Representação gráfica das variações das médias da temperatura retal (°C) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	36
<b>Figura 12</b>	Representação gráfica das variações das medianas do período de bloqueio sensitivo (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	37
<b>Figura 13</b>	Representação gráfica das variações das médias do período de bloqueio motor (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	38
<b>Figura 14</b>	Representação gráfica das variações das medianas dos períodos dos bloqueios sensitivo e motor (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína.....	39
<b>Figura 15</b>	Representação gráfica das variações das médias dos períodos dos bloqueios sensitivo e motor (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de levobupivacaína.....	40
<b>Figura 16</b>	Representação gráfica das variações das medianas dos períodos dos bloqueios sensitivo e motor (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de ropivacaína.....	41

<b>Figura 17</b> Representação gráfica das variações das médias do período de regressão do bloqueio sensitivo (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	42
<b>Figura 18</b> Representação gráfica das variações das médias do período de recuperação (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).....	43

## RESUMO

Em ovinos, a anestesia intratecal apresenta menor custo, maior segurança e fácil execução quando comparada à anestesia geral. A bupivacaína teve seu uso limitado após relato de acidentes em humanos, assim, a ropivacaína e a levobupivacaína surgiram como fármacos alternativos. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos clínicos e anestésicos da bupivacaína, levobupivacaína ou ropivacaína por via intratecal em ovelhas. Seis ovelhas foram distribuídas em três grupos de igual número ( $n=6$ ), os quais receberam, por via intratecal, 0,5 mg/kg de bupivacaína (grupo B), levobupivacaína (grupo L) ou ropivacaína (grupo R). As variáveis sistêmicas avaliadas foram frequências cardíaca (FC) e respiratória ( $f$ ), temperatura retal (TR), pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Estes parâmetros foram mensurados antes da aplicação intratecal (T0) e após, a cada 10 minutos, durante 120 minutos (T10 a T120). As variáveis anestésicas avaliadas foram os períodos de bloqueios sensitivo (BS) e motor (BM), extensão do bloqueio sensitivo (EBS) e períodos de regressão do bloqueio sensitivo (RBS) e de recuperação (PR), a cada 10 minutos, até a recuperação total dos movimentos dos membros pélvicos. Os dados, quando paramétricos, foram submetidos a ANOVA RM ou ANOVA e *post hoc* Tukey, ou teste *t*. Quando não paramétricos, utilizou-se análise de Friedmann ou Kruskal Wallis com *post hoc* Dunnet, ou teste de Mann-Whitney. O nível de significância utilizado foi 5%. A FC diminuiu nos grupos B e L, de T80 a T120 e em T110 e T120, respectivamente. A  $f$  reduziu no grupo L entre T30 e T60 e de T80 a T100, e no grupo R, em T50, T60 e T80. A TR aumentou no grupo B, a partir de T80. Quanto às variáveis anestésicas, o grupo B apresentou BS mais prolongado que BM. Nestas condições, a administração intratecal destes anestésicos locais não causa alterações sistêmicas deletérias, sendo que a bupivacaína proporcionou os maiores períodos de BM e BS.

**PALAVRAS-CHAVE:** analgesia, anestesia local, bloqueio motor, dor, ovinos, raquianestesia.

## ABSTRACT

Intrathecal anesthesia is a technique with lower cost, higher safety and easier execution when compared with general anesthesia, in sheep. Bupivacaine had its use limited after some reports of accidents in human beings; thus, ropivacaine and levobupivacaine can be used as alternative drugs. The aim of this study was to evaluate and compare the clinical and anesthetic effects of intrathecally administered bupivacaine, levobupivacaine or ropivacaine, in sheep. Six ewes were allocated in three groups (n=6) that received 0.5 mg/kg of bupivacaine (B group), ropivacaine (R group) or levobupivacaine (L group). The systemic variables evaluated were heart (HR) and respiratory ( $f$ ) rates, rectal temperature (RT), systolic (SAP), mean (MAP), and diastolic (DAP) blood pressures, pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. These parameters were measured before intrathecal injection (T0) and then, every 10 minutes up to 120 minutes (T10 to T120). The anesthetic variables evaluated were the periods of sensory (SB) and motor (MB) blockades, sensory blockade extension (SBE), period of sensory blockade regression (SBR) and period of recovery (PR), every 10 minutes, until the full restoration of the mobility of pelvic limbs. The data were submitted to ANOVA RM or ANOVA with *post-hoc* Tukey, *t test*, Friedmann or Kruskal-Wallis with *post-hoc* Dunnet, or Mann-Whitney test, as appropriated. Data were considered significant when  $P < 0.05$ . The HR decreased in B and L groups, from T80 to T120 and from T110 to T120, respectively. The  $f$  decreased between T30 and T60 and from T80 to T100 in L group, and in T50, T60, and T80 in R group. The RT increased in B group from T80 to T120. The SB was longer than MB in B group. In these conditions, the intrathecal application of these local anesthetics does not cause systemic deleterious changes in sheep. Furthermore, bupivacaine provided the longest MB and SB.

Keywords: analgesia, local anesthetics, motor block, pain, sheep, spinal anesthesia.

## **CAPÍTULO I**

### **INTRODUÇÃO**

Recentemente os ovinos ganharam popularidade como animais de estimação e no uso em estudos biomédicos, principalmente em cirurgias ortopédicas experimentais. No entanto, o desenvolvimento de protocolos anestésicos e analgésicos eficientes, com poucos efeitos colaterais sobre os sistemas nervoso central e cardiopulmonar, ou que resultem em mínimas alterações comportamentais, ainda está atrasada em relação à demanda para cirurgias cada vez mais sofisticadas (PEARCE et al., 2007).

As anestésias do neuroeixo são utilizadas especialmente para procedimentos obstétricos e intervenções cirúrgicas envolvendo a cauda, períneo, ânus, vagina, reto e membros pélvicos, mas podem também ser empregadas em animais submetidos a laparotomias (SKARDA; TRANQUILLI, 2007; MASSONE, 2008). A anestesia intratecal, também denominada subaracnoidea ou raquianestesia, consiste na aplicação de um anestésico local, isolado ou em combinação com outros fármacos, no espaço subaracnoideo (SAROTTI et al., 2011). A primeira anestesia intratecal foi realizada em humanos, em 1898, pelo alemão August Karl Bier, o qual injetou 3,0 mL de cocaína a 0,5% em um paciente de 34 anos, e observou analgesia por um período de 45 minutos. Dois anos depois, Cuillé e Sendral descreveram esta técnica em cães (SAROTTI et al., 2011).

O uso da bupivacaína ficou limitado após o relato de casos de parada cardíaca e convulsões decorrentes da aplicação intravenosa acidental deste fármaco em humanos (ALBRIGHT, 1979). Isto levou à necessidade de novos anestésicos locais de longa duração, assim, a ropivacaína e, posteriormente, a levobupivacaína, surgiram como alternativa. Estes dois fármacos apresentam diferenças clinicamente consideráveis quanto à potência, toxicidade e duração de efeitos, apesar de possuírem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes às da bupivacaína (CASATI; PUTZI, 2005).

Essa disparidade entre os três fármacos está relacionada às suas estruturas moleculares, dessa forma, a bupivacaína apresenta um centro quiral que a torna uma mistura racêmica, ou seja, com proporções equivalentes de dois enantiômeros com atividade óptica distinta (CASATI; PUTZI, 2005; LEONE et al., 2008). Por sua vez, a levobupivacaína é uma molécula composta principalmente pelo isômero levorrotatório da bupivacaína, o qual foi isolado e concentrado para a formação de um novo anestésico (GENNERY et al., 2000). Por fim, a ropivacaína é um composto que só possui moléculas levorrotatórias, o que clinicamente resulta em menor potencial toxicológico quando comparado à bupivacaína (CASATI; PUTZI, 2005; LEONE et al., 2008).

Tendo em vista a relevância dos anestésicos locais de longa duração, considerou-se importante avaliar e comparar os efeitos destes três fármacos sobre as variáveis fisiológicas, assim como suas propriedades anestésicas, quando aplicados pela via intratecal em ovelhas.

## REFERENCIAL TEÓRICO

A seleção do protocolo anestésico para cirurgias ou procedimentos diagnósticos está relacionada com a compreensão das considerações perianestésicas e inclui o uso de anestésicos locais, sedativos, tranquilizantes, combinações analgésicas ou técnicas de anestesia geral (GREENE, 2003). Dessa maneira, o tratamento da dor de forma medicamentosa mais comumente usado em bovinos inclui as anestésias local, geral e dissociativa, além dos fármacos anti-inflamatórios (ANDERSON; MUIR, 2005). Apesar da anestesia geral ser utilizada em ruminantes, ela apresenta alguns riscos e exige vários cuidados, assim, a anestesia local, ou regional, é a mais adequada na maioria das situações cirúrgicas por ser segura e eficaz. Técnicas anestésicas locais são geralmente simples, de baixo custo e fornecem perda de sensibilidade reversível em áreas relativamente bem definidas do corpo (EDMONDSON, 2008). Pesquisa realizada com veterinários comprovou que a anestesia epidural é um dos procedimentos mais realizados nessas espécies, juntamente com descorna e castração (MORIN et al., 2002).

As anestésias do neuroeixo são regionais, segmentares e temporárias, produzidas após a deposição de um anestésico local, isolado ou em combinação com outros fármacos, em diferentes concentrações e doses, no canal espinhal. As denominações dadas a esses tipos de anestésias se baseiam quanto à localização anatômica, pois nas extradurais, também chamadas de epidurais ou peridurais, o anestésico é depositado ao redor da dura-máter. Na intratecal, também denominada subaracnoidea ou raquidiana, o fármaco é administrado no espaço subaracnoideo, isto é, em contato direto com o líquido cefalorraquidiano (MASSONE, 2003; SAROTTI et al., 2011; BAUER et al., 2012). As anestésias epidural e intratecal são indicadas para procedimentos cirúrgicos caudais ao diafragma e possuem contra-indicações específicas, como infecção da pele no local da punção, estado de choque ou hipovolemia grave, doença preexistente envolvendo a medula espinhal, aumento da pressão intracraniana, coagulopatia e doença cardíaca descompensada (SKARDA; TRANQUILLI, 2007; SAROTTI et al., 2011). As anestésias neuroaxiais, quando comparadas à anestesia geral, apresentam vantagem de serem mais seguras e de minimizarem as alterações

cardiorrespiratórias, além de serem de fácil execução e custo acessível. Ademais, os fármacos administrados por estas vias sofrem menor absorção e, portanto, acarretam efeitos sistêmicos menos pronunciados (GASPARINE et al., 2007).

Os anestésicos locais são os fármacos mais utilizados na anestesia intratecal e agem interrompendo a condução do estímulo nervoso por bloqueio da condutância dos canais de sódio e, conseqüentemente, supressão da deflagração do potencial de ação (CARVALHO, 1994). A ligação desses fármacos aos canais de sódio depende da conformação do canal, sendo, portanto, um fenômeno voltagem-dependente. A afinidade pela configuração fechada é baixa, enquanto que a conformação inativada é extremamente favorável à interação, assim sendo, o anestésico local se liga preferencialmente à forma inativada não condutora do canal, mantendo-o nesta forma e estabilizando, assim, a membrana (CARVALHO, 1994; PEREIRA, 2007).

Os efeitos clínicos dos anestésicos locais variam de acordo com sua estrutura química e, dessa forma, reconhecem-se na fórmula geral dos anestésicos locais, três partes fundamentais: radical aromático, que é a porção lipossolúvel do fármaco e responsável por sua penetração no nervo; cadeia intermediária, que é o esqueleto da molécula do anestésico e a parte responsável pelas diferenças de potência, toxicidade e biotransformação; e grupo amina, porção ionizável da molécula que sofre influência do pH do meio e, portanto, determina a velocidade de ação do anestésico local (CARVALHO, 1994; PEREIRA 2007).

No uso clínico dos anestésicos locais, três características básicas têm interesse relevante: potência, duração e velocidade de ação. A primeira apresenta relação direta com lipossolubilidade, a segunda depende da ligação às proteínas dos receptores e a terceira possui relação inversa ao grau de ionização. Além dessas três propriedades, alguns anestésicos locais ainda podem determinar bloqueio diferencial entre as fibras sensitivas e motoras, como por exemplo, a ropivacaína (CARVALHO, 1994; LEISURE; DIFAZIO, 1996; REYNOLDS, 1997; PEREIRA 2007).

O anestésico local ideal para o uso epidural ou intratecal deve exercer rápido início de ação, longa duração e promover analgesia e relaxamento muscular adequado, entretanto, ainda não existe uma substância que possua todas essas propriedades. A lidocaína é o fármaco mais empregado para anestesia epidural e, embora tenha um

curto período de latência, a sua utilidade é limitada se o tempo cirúrgico é prolongado; por outro lado, a bupivacaína possui duração mais longa, porém, o seu início de ação é lento. A associação destes dois fármacos por via epidural foi comparada ao uso isolado de cada em cães, a fim de combinar o rápido início de ação da lidocaína e a prolongada duração de ação da bupivacaína, resultando em boa utilização prática (CRUZ et al., 1997).

A levobupivacaína e a ropivacaína são anestésicos locais de longa duração que surgiram como alternativa à bupivacaína, depois de relatos de parada cardíaca e convulsões após aplicação intravenosa acidental deste fármaco em humanos (ALBRIGHT, 1979). São substâncias que apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas comuns às da bupivacaína, em virtude da semelhança entre suas estruturas químicas. No entanto, clinicamente possuem diferenças consideráveis quanto à potência e, especialmente, toxicidade (CASATI; PUTZI, 2005).

**Tabela 1** Propriedades físicas e químicas de três anestésicos locais de longa duração.

	Bupivacaína	Levobupivacaína	Ropivacaína
Peso Molecular (Da)	288	288	274
pKa	8,1	8,1	8,1
Lipossolubilidade	30	30	2,8
Coefficiente de partição (logP)	28	28	9
Ligação a proteínas (%)	95	95	94

Adaptado de CASATI; PUTZI (2005)

A grande diferença entre estes três fármacos está relacionada às suas estruturas moleculares. A bupivacaína possui estrutura molecular de alta solubilidade e um centro quiral, o que a torna uma mistura racêmica, ou seja, que contém a mesma proporção de dois enantiômeros, um dextrorrotatório e um levorrotatório. As atividades ópticas determinam as diferenças nos efeitos anestésicos entre essas substâncias, assim sendo, a ropivacaína é um composto que só possui moléculas levorrotatórias, o que resulta em menor potencial toxicológico quando comparada à bupivacaína (CASATI; PUTZI, 2005; LEONE et al., 2008). Ainda, a ropivacaína apresenta um diferencial de bloqueio sensitivo e motor que está relacionado ao tipo de fibra, além da sua

propriedade intrínseca de causar vasoconstrição (LEISURE; DIFAZIO, 1996; REYNOLDS, 1997). A levobupivacaína é uma molécula que foi sintetizada após a ropivacaína, com início de sua utilização clínica em 1999, sendo uma substância composta pela parte levorrotatória da bupivacaína, e que foi isolada após a publicação de trabalhos que indicaram que este isômero resultou em menor potencial toxicológico (GENNERY et al., 2000).

Isômeros são compostos que apresentam os mesmos constituintes atômicos, porém, em disposições diferentes. Estereoisômeros são aqueles isômeros que possuem os mesmos átomos, a mesma disposição, mas com distribuição espacial distinta, sendo classificados em isômeros geométricos ou ópticos. Os primeiros são estereoisômeros que não têm atividade óptica e são denominados *cis* ou *trans*, enquanto que os segundos são aqueles que possuem atividade óptica e centros quirais ou assimétricos. Atividade óptica é a capacidade que certas substâncias possuem de desviar o plano da luz polarizada, assim, se o desvio for para a direita, ela será dextrorrotatória e será classificada com o sinal (+) ou *d*; se for para a esquerda, denominar-se-á levorrotatória e receberá o sinal (-) ou *l* (LIMA, 1997).

Sarotti et al. (2011) reportaram a aplicação clínica da anestesia intratecal com bupivacaína (0,4 mg/kg) ou levobupivacaína (0,4 mg/kg), associadas ou não à morfina (0,1 mg/kg) ou ao fentanil (0,5 µg/kg) em cães, mostrando sua eficácia e segurança para realização de procedimentos cirúrgicos caudais ao diafragma e descreveram a técnica, suas vantagens, desvantagens, indicações e contra-indicações. O índice de insucesso foi de 10% e a resposta cardíaca ao estímulo doloroso ocorreu em 29 dos 82 procedimentos (ovariohisterectomia, cirurgia dos membros pélvicos, cesarianas e cirurgias abdominais caudais). Os animais também apresentaram efeitos colaterais como bradicardia, hipotensão, retenção urinária e hipersalivação, entretanto, os autores concluíram que a anestesia intratecal foi possível de ser aplicada, apesar de não ter abolido completamente a resposta cardíaca ao estímulo doloroso, e apresentou efeitos colaterais mínimos, com incidência semelhante à encontrada em humanos.

Santos e Lima (2000), em estudo anatômico da medula espinhal de ovinos, mostraram que, como nos humanos, os ovinos possuem o ápice do cone medular próximo à segunda vértebra sacral, o que nos permite realizar a punção no espaço

lombossacro utilizando os mesmos pontos de referência da técnica epidural descrita em cães (MUIR et al. 2007; SKARDA; TRANQUILLI, 2007). O índice de insucesso destas técnicas aumenta em pacientes obesos, dificultando a localização dos pontos de referência (PRAXEDES; OLIVA FILHO, 2010; KIM et al., 2011; BAUER et al. 2012). Recentemente, com a intenção de aprimoramento da técnica e diminuição dos índices de insucesso, várias ferramentas vêm sendo utilizadas para facilitar a localização do espaço lombossacro, com destaque para ultrassonografia, que tem se revelado eficaz e confiável, além de trazer informações importantes sobre a anatomia desta região (BAUER et al., 2012).

Adicionalmente, outros fatores podem interferir no resultado das anestésias espinhais, como o calibre e o formato do bisel da agulha, velocidade de aplicação, concentração do fármaco, dose e volume aplicados, baricidade do fármaco e posicionamento do paciente (GREENE, 1985). O calibre da agulha apresenta importância clínica em humanos e vários trabalhos revelaram que a incidência de cefaleia aumenta quando se utiliza agulhas de grosso calibre. O bisel da agulha também tem relevância clínica, podendo ser menos ou mais traumático, dependendo do seu formato (VALLEJO et al., 2000). A velocidade de aplicação tem interferência direta na extensão do bloqueio, assim, quanto maior a velocidade, maior a chance de que o bloqueio avance para regiões mais craniais à punção. Em cães, o tempo total de 20 segundos por aplicação, independente do volume administrado, foi preconizado em razão da ausência de alterações cardiorrespiratórias importantes (SAROTTI et al., 2011).

A relação entre as densidades do fármaco e do líquido é denominada baricidade e permite a classificação dos fármacos em hiperbáricos, quando sua densidade é maior que a do líquido; isobáricos, quando as densidades são semelhantes; e hipobáricos, quando a densidade do fármaco é menor que a do líquido (GREENE, 1985; RICHARDSON; WISSLER, 1997). A baricidade do anestésico local apresenta importância clínica, pois os fármacos hipobáricos tendem a se difundir para as partes mais craniais do espaço intratecal, enquanto que os isobáricos se dispersam de forma homogênea no líquido e os hiperbáricos possuem tendência a permanecer na parte mais caudal do espaço subaracnoideo, o que pode interferir na extensão do bloqueio

desejado (IMBELLONI et al., 2002). Estes mesmos autores demonstraram que é possível realizar o bloqueio unilateral de membro utilizando solução anestésica hipobárica e posicionando o lado que se deseja realizar a insensibilização em nível superior, mostrando que o posicionamento do paciente e o local onde se deseja realizar a anestesia exercem influência significativa no resultado.

Vários trabalhos foram publicados comparando a bupivacaína, levobupivacaína e a ropivacaína, mas poucos evidenciaram suas aplicações clínicas em animais domésticos. Podemos verificar, em humanos, que a aplicação intratecal da bupivacaína (15 mg), da levobupivacaína (15 mg) ou da ropivacaína (18 mg) promoveu tempos de bloqueio diferentes, pois mesmo em massas maiores, a ropivacaína apresentou menor tempo de bloqueio motor, quando comparado com os outros dois fármacos (KANAI et al., 1999; GAUTIER et al. 2003; CASATI, et al., 2004). Feldman et al. (1997) realizaram experimento comparando a bupivacaína 0,5% (25 mg) e a ropivacaína 0,75% (37,5 mg) por via epidural em ovinos. Seu trabalho se tornou referência na metodologia para avaliação e diferenciação dos bloqueios motor e sensitivo nessa espécie. Além disso, os autores avaliaram a concentração plasmática dos fármacos, trazendo informações importantes sobre a farmacocinética destes quando aplicadas pela via epidural. A comparação da bupivacaína e levobupivacaína em diferentes concentrações (0,25%, 0,5% e 0,75%) e volume de 0,2 mL/kg, em cães conscientes por via epidural, revelou que o período de latência foi maior para a levobupivacaína em todas as concentrações, entretanto, a duração do bloqueio da bupivacaína foi maior na concentração de 0,5%, semelhante em 0,75%, enquanto que na concentração de 0,25%, não houve efeito anestésico (GÓMEZ DE SEGURA et al., 2009).

A ropivacaína, por via intratecal em concentrações de 0,5% (18 mg) e 0,75% (18 mg), apresentou perfil semelhante quanto à extensão do bloqueio, período de latência e tempo de duração. No entanto, quando comparado com a bupivacaína a 0,5% (16 mg), esta apresentou tempo mais prolongado de bloqueio motor e sensitivo e maior progressão em humanos (VASSILIADIS et al., 2005). A bupivacaína (8-9 mg), hiperbárica ou isobárica, aplicada no espaço subaracnoideo por meio da técnica combinada de anestesia epidural com intratecal, não apresentou diferença quanto à extensão do bloqueio alcançado, ou quanto aos tempos de bloqueios motor e sensitivo

(KUCUKGUCLU et al., 2008). A infusão contínua epidural de bupivacaína, levobupivacaína ou ropivacaína, na taxa de 0,2 mg/kg/h e concentração de 0,125%, promoveu analgesia pós-operatória satisfatória e sem diferenças significativas entre os três fármacos, todavia, apenas as crianças mantidas com a bupivacaína apresentaram bloqueio motor (DE NEGRI et al., 2004).

## REFERÊNCIAS

ALBRIGHT, G.A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. **The Journal of Anesthesiology**, n.4, v. 51, p. 285-287, 1979.

ANDERSON, D.E.; MUIR, W.W. Pain management in cattle. **The Veterinary Clinics Food Animal Practice**, v. 21, p. 623–635, 2005.

BAUER, M.; GEORGE III, J.E.; SEIF, J. et al. Recent advances in epidural analgesia. **Anesthesiology Research and Practice**, v. 2012, p. 1-14, 2012.

CARVALHO, J.C.A. Farmacologia dos anestésicos locais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 44, n. 1, p.75-82, 1994.

CASATI, A.; MOIZO, E.; MARCHETTI, C. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 99, p. 1387-1393, 2004.

CASATI, A.; PUTZI, M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 19, n. 2, p. 247-268, 2005.

CRUZ, M.L.; LUNA, S.P.L.; CLARK, R.M.O. et al. Epidural anesthesia using lignocaine, bupivacaine or a mixture of lignocaine and bupivacaine in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 24, n.1, p. 30-32, 1997.

DE NEGRI, P.; IVANI, G.; TIRRI, T. et al. A comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockade. **Anesthesia and Analgesia**, v. 99, p. 45-48, 2004.

EDMONDSON, M. A. Local and regional anesthesia in cattle. **The Veterinary Clinics Food Animal Practice**, v. 24, p. 211–226, 2008.

FELDMAN, H.S.; DVOSKIN, S.; HALLDIN, M.H. et al. Comparative local anesthetic efficacy and pharmacokinetics of epidurally administered ropivacaine and bupivacaine in the sheep. **Regional Anesthesia**, v. 22, n. 5, p. 451-460, 1997.

GASPARINI, S.S.; LUNA, S.P.L.; CASSUI, R.N. et al. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico. **Ciência Rural**, v.37, n.2, p. 418 – 424, 2007.

GAUTIER, P.; DE KOCK, M.; HUBERTY, L. et al. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section. **British Journal of Anaesthesia**, v. 91, n.5, p. 684 – 689, 2003.

GENNERY, B.; MATHER, E.L.; STRICHARTZ, G. Levobupivacaína: new preclinical and clinical data. **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain**, v. 19, n. 2, p.132-148, 2000.

GÓMEZ DE SEGURA, I.A.; MENAFRO, A.; GARCIA-FERNANDEZ, P. et al. Analgesic and motor-blocking action of epidurally administered levobupivacaine or bupivacaine in the conscious dog. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.36, p. 485–494, 2009.

GREENE, N.M. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. **Anesthesia and Analgesia**, v. 64, p. 715–730, 1985.

GREENE, S.A. Protocols for anesthesia of cattle. **The Veterinary Clinics Food Animal Practice**, v.19, p. 679–693, 2003.

IMBELLONI, L.E.; VIEIRA, E.M.; BEATO, L. et al. Raquianestesia com bupivacaína a 0,5% isobárica para cirurgia pediátrica ambulatorial em pacientes com idades de 6 a 12

anos. estudo prospectivo. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4, p. 402-409, 2002.

KANAI, Y.; TATEYAMA, S.; NAKAMURA, T. et al. Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 24, n.5, p. 444-452, 1999.

KIM, J.H.; SONG, S.Y.; KIM, B.J. Predicting the difficulty in performing a neuraxial blockade. **Korean Journal Anesthesiology**, v. 61, p. 377-381, 2011.

KUCUKGUCLU, S.; UNLUGENC, H.; GUNENC, F. et al. The influence of epidural volume extension on spinal block with hyperbaric or plain bupivacaine for Caesarean delivery. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 25, p. 307–313, 2008.

LEISURE, G.S.; DIFAZIO, C.A. Ropivacaine: the new local anesthetic. **Seminars in Anesthesia**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 1996.

LEONE, S.; DI CIANNI, S.; CASATI, A. et al. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. **Acta Biomedica Italy**, v. 79, p. 92 – 105, 2008.

LIMA, V.L.E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997.

MASSONE, F. Anestesia local. In:\_\_\_\_\_ **Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas**, 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.42-48.

MORIN, D.E.; CONSTABLE, P.D.; TROUTT, H.F. et al. Surgery, anesthesia, and restraint skills expected of entry-level veterinarians in bovine practice. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, p. 969–974, 2002.

MUIR, W.W.; HUBELL, J.A.E.; BEDNARSKI, R.M. et al. Local anesthesia in ruminants and pigs. In:\_\_\_\_\_ **Handbook of Veterinary Anesthesia**, 4. ed., Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. p. 86.

PEARCE, A.I.; RICHARDS, R.G.; MILZ, S. et al. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. **European Cells and Materials**, v. 13, p. 1–10, 2007.

PEREIRA, R.I.C. Farmacologia dos anestésicos locais. In: CANGIANI, L.M.; POSSO, I.P.; PORTÉRIO, G.M.B. et al. **Tratado de Anestesiologia SAESP**, 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 1141- 1148.

PRAXEDES, H.; OLIVA FILHO, A. L. Failure of subarachnoid blocks. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.60, n.1, p. 90-97, 2010.

REYNOLDS, F. Does the left hand know what the right hand is doing? An appraisal of single enantiomer local anaesthetics. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v.6, p. 257-269, 1997.

RICHARDSON, M.G.; WISSLER, R.N. Densities of dextrose-free intrathecal local anesthetics, opioids, and combinations measured at 37 degrees C. **Anesthesia and Analgesia**, v. 84, n. 1, p. 95-99, 1997.

SANTOS, A.L.Q.; LIMA, E.M.M. Topografia do cone medular em ovinos sem raça definida (*Ovis Aries* Linnaeus, 1758). **Ars Veterinária**, v.16, p.154-157, 2000.

SAROTTI, D.; RABOZZI, R; CORLETTI, F. Efficacy and side effects of intraoperative analgesia with intrathecal bupivacaine and levobupivacaine: a retrospective study in 82 dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 240-251, 2011.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Local and regional anesthetic and analgesia techniques: Ruminants and Swine. In: THURMON, J.C; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**, 4. ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 2007, p. 643-681.

VALLEJO, M.C.; MANDELL, G.L.; SABO, D.P. et al. Postdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. **Anesthesia and Analgesia**, v. 91, p. 916–920, 2000.

VASSILIADIS, M.; MITRAGAS, A.; ALEVIZOU, F. et al. Ropivacaine 0.5%, 0.75% and bupivacaine 0.5% as plain spinal anaesthetics. Clinical differences to onset and duration of motor/sensory block. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 30, n. 5, p. 8, 2005. Abstract.

## **CAPÍTULO II**

### **ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS CLÍNICOS E ANESTÉSICOS DA BUPIVACAÍNA, LEVOBUPIVACAÍNA OU ROPIVACAÍNA POR VIA INTRATECAL EM OVELHAS**

## RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar os efeitos sistêmicos e anestésicos da bupivacaína, levobupivacaína ou ropivacaína por via intratecal em ovelhas. Foram utilizadas seis ovelhas, que receberam no intervalo de sete dias, 0,5 mg/kg de bupivacaína (grupo B), levobupivacaína (grupo L) ou ropivacaína (grupo R). As variáveis sistêmicas avaliadas foram frequências cardíaca (FC) e respiratória ( $f$ ), temperatura retal (TR), pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Estes parâmetros foram mensurados antes da aplicação intratecal (T0) e após, a cada 10 minutos, durante 120 minutos (T10 a T120). As variáveis anestésicas avaliadas foram os períodos de bloqueio motor (BM), de bloqueio sensitivo (BS), de regressão do bloqueio sensitivo (RBS) e de recuperação (PR), além do nível de extensão do bloqueio sensitivo (EBS), a cada 10 minutos, até a recuperação total dos animais. Os dados, quando paramétricos, foram submetidos a ANOVA RM ou ANOVA e *post hoc* Tukey, ou teste *t*. Quando não paramétricos, utilizou-se as análises de Friedmann ou Kruskal Wallis com *post hoc* Dunnet, ou teste de Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ . A FC diminuiu nos grupos B e L, de T80 a T120 e em T110 e T120, respectivamente. A  $f$  reduziu no grupo L entre T30 e T60 e de T80 a T100, e no grupo R, em T50, T60 e T80. A TR aumentou no grupo B, a partir de T80. Quanto às variáveis anestésicas, houve diferença significativa apenas no grupo B, cujo BS foi mais prolongado que BM. Nestas condições, conclui-se que a administração intratecal destes três anestésicos locais não causa alterações sistêmicas deletérias em ovelhas. Além disso, a bupivacaína foi o fármaco que proporcionou maiores períodos de bloqueios sensitivo e motor.

**PALAVRAS-CHAVE:** analgesia, anestesia local, bloqueio motor, dor, ovinos raquianestesia.

## ABSTRACT

The aims of this paper were to evaluate and to compare the clinic and anesthetic effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine by intrathecal way in sheep. Six sheep were used, each one received 0,5mg/kg of bupivacaine (group B), ropivacaine (group R) and levobupivacaine (group L). The systemic variables evaluated was the heart rate (HR) and respiratory ( $f$ ), rectal temperature (RT), the systolic (SAP) mean (MAP) and diastolic (DAP) blood pressures, pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e HCO<sub>3</sub>. These parameters were measured before the intrathecal application (T0) and after the application each 10 minutes for 120 minutes (T10 a T120). The anesthetic variables evaluated were the periods of sensitivity blocks (SB) and motor (MB), sensitive block extension (SBE), period of sensitive block regression (SBR) and period of recovery (PR) each 10 minutes, until the full restoration of the animal. The data were submitted to ANOVA RM or ANOVA and *post hoc* Tukey or *t* test, when they were parametric. When the data were not parametric, we used Friedmann or Kruskal Wallis com *post hoc* Dunnet, or de Mann-Whitney test. It was considered  $P < 0,05$ . The HR decreased in the groups B and L, from T80 to T120 and from T110 to T120, respectively. The  $f$  decreased in the L group, between T30 and T60 and from T80 to T100, and in the R group it decreased in T50, T60 and T80. The RT increased in B group from T80. As the anesthetic variables the B group present SB more prolonged then MB. In these conditions the intrathecal application of these local anesthetics does not cause systemic deleterious changes in sheep. Futhermore, the bupivacaine was the drug that provided longer periods of sensitive and motor block.

Keywords: spinal anesthesia, motor block, local anesthetics, analgesia, pain, sheep.

## INTRODUÇÃO

A anestesia intratecal, assim como a epidural, pode ser empregada em procedimentos cirúrgicos caudais ao diafragma, como em membros pélvicos, períneo, flanco e cauda, além de diversas manobras obstétricas e reprodutivas em ovinos e outros pequenos ruminantes (DEROSSI et al., 2002; DEROSSI et al., 2003; DEROSSI et al., 2006). Esta técnica possui algumas vantagens sobre a anestesia geral, como menor custo, maior praticidade e mais segurança ao paciente por acarretar efeitos sistêmicos pouco pronunciados (SKARDA; TRANQUILLI, 2007; SAROTTI et al., 2011). O anestésico local de longa duração mais utilizado nas técnicas espinhais atualmente é a bupivacaína, entretanto, seu potencial toxicológico revelado após relatos de casos de parada cardíaca decorrentes de injeções intravenosas acidentais em humanos (ALBRIGHT, 1979), levou à busca por fármacos mais seguros e que produzam, além do longo período de ação, analgesia e relaxamento muscular adequados (VAN DE VELDE, 2006).

A ropivacaína e a levobupivacaína surgiram como alternativas de anestésicos locais de longa duração e apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes à bupivacaína, mas, clinicamente, exibem diferenças significativas quanto à potência e toxicidade (CASATI; PUTZI, 2005; LEONE et al. 2008). Vários trabalhos compararam a bupivacaína, a levobupivacaína ou a ropivacaína em diferentes doses, concentrações, baricidades e associações com outros fármacos por via intratecal em humanos, revelando diferenças clínicas em relação aos períodos de bloqueio motor e sensitivo (DELFINO et al., 1999; KANAI et al., 1999; GAUTIER et al. 2003; CASATI et al., 2004; VASSILIADIS et al., 2005; CAMORCIA et al., 2007; MANTOUVALOU et al., 2008). Em cães, Sarotti et al. (2011) utilizaram por via intratecal a bupivacaína e a levobupivacaína, associadas ou não a opioides, e ratificaram, assim como em humanos, o uso clínico na espécie canina.

Em ovinos, Feldman et al. (1997) compararam a bupivacaína com a ropivacaína por via epidural e encontraram diferenças entre os tempos de bloqueio motor e sensitivo. Pela via intratecal nesta mesma espécie, a ropivacaína promoveu bloqueio sensitivo de maior duração em relação ao motor, na dose de 1,5 mg/kg, sem efeitos

sistêmicos deletérios (LEITE et al., 2007). Associada ou não à metadona, a ropivacaína, na dose de 0,5 mg/kg, não causou efeitos sistêmicos deletérios em ovelhas (MOREIRA, 2012). No entanto, apesar da importância da anestesia intratecal com a utilização de anestésicos locais de longa duração em ovinos, não foram encontrados na literatura consultada estudos que avaliaram e compararam a bupivacaína, a levobupivacaína e a ropivacaína nesta espécie. Neste sentido, o presente estudo objetivou avaliar e comparar os efeitos sobre as variáveis sistêmicas e as propriedades anestésicas destes três anestésicos quando administrados pela via intratecal em ovelhas.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, sob protocolo nº 151280/2011.

### **Animais**

Seis ovelhas adultas da raça Santa Inês, com massa corpórea entre 45 e 61kg (52,4±6,0kg) e consideradas híidas após exames clínicos e laboratoriais (hemograma, funções renal e hepática, dosagem de proteínas totais e coproparasitológico), foram utilizadas neste estudo.

Os animais foram mantidos em baias coletivas no Hospital Veterinário de Grandes Animais da Granja do Torto UnB/SEAPA, alimentados com ração balanceada duas vezes ao dia, além de capim Tifton, água e sal à vontade, durante todo o período experimental. No dia anterior à experimentação, jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas foi adotado.

### **Preparo dos animais**

As ovelhas utilizadas neste experimento foram submetidas anteriormente à cirurgia de transposição da artéria carótida comum direita com o objetivo de facilitar o acesso arterial patente para aferição da pressão arterial sistêmica e colheita seriada de sangue para a gasometria, como descrito por Gouvêa et al. (2011).

O condicionamento dos animais foi realizado diariamente, durante os quinze dias anteriores ao experimento, pela simulação de todos os passos do delineamento experimental, desde a captura dos animais no galpão até o posicionamento destes na mesa para a punção arterial, colheita de amostras e mensuração dos parâmetros, com intuito de que não fosse necessária a administração de sedativos ou tranquilizantes durante estes procedimentos.

No dia do experimento, foi realizada a tricotomia (terço médio da região cervical, localizada pela superficialização da artéria carótida) e antissepsia com iodopolividona (PVPI) degermante<sup>1</sup> e álcool<sup>2</sup>. O animal foi posicionado em decúbito lateral esquerdo e,

---

<sup>1</sup> Riodeine Degermante, Rioquímica Indústria Farmacêutica, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

logo em seguida, foi realizada uma pequena incisão de pele com lâmina de bisturi<sup>3</sup> n. 11 para facilitar a introdução do cateter vascular periférico 20G<sup>4</sup> na artéria carótida. Ao cateter, foi acoplado um adaptador Luer Lock com látex autovedante<sup>5</sup> e o conjunto foi fixado à pele com fio de nylon 2-0<sup>6</sup>, esparadrapo e cianoacrilato<sup>7</sup>.

### **Grupos experimentais**

Todos os animais participaram dos três grupos experimentais, os quais receberam, por via intratecal:

Grupo B (n=6) – 0,5 mg/kg de bupivacaína<sup>8</sup>.

Grupo L (n=6) – 0,5 mg/kg de levobupivacaína<sup>9</sup>.

Grupo R (n=6) – 0,5 mg/kg de ropivacaína<sup>10</sup>.

A concentração das soluções anestésicas e o volume das injeções foram padronizados para 0,33% e 0,15 mL/kg, respectivamente, por meio de adição de água destilada para injetáveis.

A ordem de aplicação dos fármacos foi realizada de forma aleatória e sem o conhecimento do avaliador, caracterizando o experimento como randomizado e duplo cego. Para que o mesmo animal fosse realocado em outro grupo experimental, o intervalo mínimo de sete dias foi instituído.

### **Procedimento anestésico**

Os animais foram posicionados em mesa cirúrgica acolchoada de maneira que seus membros pélvicos ficassem sem apoio, com a região lombossacra levemente mais baixa que o restante do corpo (Figura 1). Em seguida, foi realizada tricotomia ampla da região lombossacra e antisepsia rigorosa com PVPI degermante e álcool. A identificação dos pontos de referência do espaço lombossacro, onde seria realizada a punção intratecal, foi realizada de acordo com Sarotti et al. (2011). Ato contínuo, 2,0 mL

---

<sup>2</sup>Alcool Ecoflame 70<sup>0</sup>, Ecoflame do Brasil Indústria e Comércio de Importação e Exportação Ltda, Itatiba, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Lâmina de Bisturi n. 11, Starmed Artigos Médicos e Hospitalares Ltda, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>4</sup>Cateter Jelco Intravenoso Periférico 20G, Smiths Medical do Brasil Produtos Hospitalares Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

<sup>5</sup>Adaptador PRN, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Juiz de Fora, MG, Brasil.

<sup>6</sup>Fio de Nylon (NL20CT25), Bioline Fios Cirúrgicos Ltda, Anápolis, GO, Brasil.

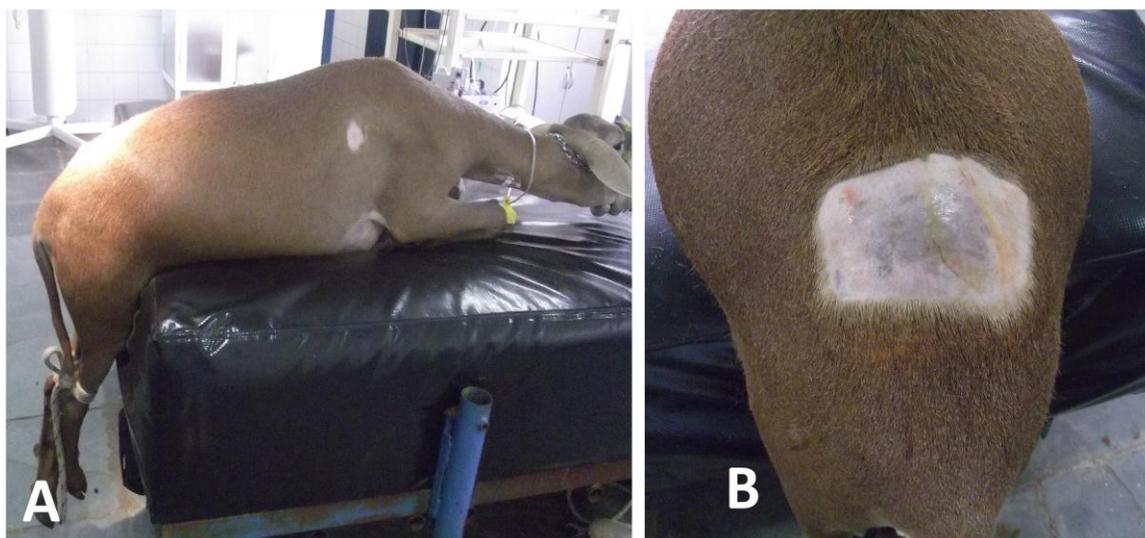
<sup>7</sup>Super Bonder, Henkel Loctite Adesivos Ltda, Itapevi, SP, Brasil.

<sup>8</sup>Neocaína 0,5% sem vasoconstritor, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

<sup>9</sup>Novabupi 0,75% sem vasoconstritor, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

<sup>10</sup>Ropi 0,75% sem vasoconstritor, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

de lidocaína a 2%<sup>11</sup> foram infiltrados nos tecidos subcutâneo e intramuscular acima do espaço lombossacro para que, após 10 minutos, um mandril de cateter vascular periférico 20G fosse introduzido no espaço intratecal. A confirmação deste foi realizada pela presença de líquido e ausência de sangue no canhão do mandril. A velocidade das aplicações intratecais foi de 0,2 mL/s e estas foram executadas pelo avaliador que desconhecia o grupo experimental.



**Figura 1** Posicionamento da ovelha na mesa cirúrgica para realização do procedimento anestésico. A - Vista lateral. B - Vista dorsal.

### **Avaliação das variáveis fisiológicas**

Estas variáveis foram aferidas antes da injeção dos fármacos (T0) e depois, a cada 10 minutos, durante 120 minutos, consistindo nos seguintes tempos de observação: T10, T20, T30, T40, T50, T60, T70, T80, T90, T100, T110 e T120.

As variáveis fisiológicas foram mensuradas como segue abaixo:

- Frequência cardíaca (FC, em bat/min): variável obtida com o uso de monitor multiparamétrico<sup>12</sup>, por sensor de oxímetro de pulso colocado no teto de cada ovelha.

<sup>11</sup> Xylestesin 2% com vasoconstritor, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

<sup>12</sup> DX 2010, Dixtal Biomédica Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

- Pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD, em mmHg): aferidas por método invasivo com o uso de monitor multiparamétrico, cujo transdutor foi posicionado e calibrado à altura estimada do coração dos animais e conectado ao cateter intracarotídeo;
- Frequência respiratória ( $f$ , em mov/min): realizada pela contagem dos movimentos torácicos dos animais durante 60 segundos.
- Temperatura retal ( $T$ , em °C): aferida pelo monitor multiparamétrico, cujo transdutor foi mantido em contato com a mucosa retal dos animais.
- Parâmetros hemogasométricos: pH arterial (pH, unidades); Pressão parcial arterial de  $O_2$  ( $PaO_2$ , em mmHg); Pressão parcial arterial de  $CO_2$  ( $PaCO_2$ , em mmHg); Concentração arterial de bicarbonato ( $HCO_3^-$ , em mmol/L). Foram mensurados após a colheita de alíquotas de 0,6 a 0,7 mL de sangue da artéria carótida em seringas de 1mL previamente heparinizadas<sup>13</sup>. As amostras foram imediatamente processadas em aparelho de hemogasometria<sup>14</sup>.

### **Avaliação das variáveis anestésicas**

As variáveis anestésicas foram aferidas antes da injeção dos fármacos ( $T_0$ ) e depois, a cada 10 minutos, até o retorno da plenitude total dos movimentos dos membros pélvicos.

Período de bloqueio sensitivo (BS): mensurado pela presença ou ausência de resposta ao pinçamento no interdígito, sendo consideradas respostas positivas, a contração do membro ou qualquer outro comportamento de incômodo, como vocalização, olhar para o local pinçado ou tentativa de esquivar-se do estímulo.

Período de bloqueio motor (BM): mensurado pela presença ou ausência de capacidade de motricidade dos membros pélvicos, sendo considerada resposta positiva, a contração do membro voluntariamente, após tracionado ou pinçado.

Extensão do bloqueio sensitivo (EBS): identificado utilizando-se o teste de panículo, realizado por pinçamento da pele, 10 cm lateralmente à linha média da coluna vertebral, em sentido caudocranial a partir do espaço lombossacro, vértebra por

<sup>13</sup> Heparin, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil.

<sup>14</sup> COBAS B 121, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., Anápolis, GO, Brasil.

vértebra, até a presença de contração da pele. Registrou-se a vértebra (dermatómo) caudal à presença da resposta positiva.

Período de regressão do bloqueio sensitivo (RBS): calculado empregando-se os valores obtidos no método da EBS, para determinar o tempo que decorre da aplicação do fármaco até a presença de contração da pele no espaço lombossacro.

Período de recuperação (PR): mensurado desde o término dos bloqueios motor ou sensitivo, até a plenitude dos movimentos dos membros pélvicos.

Obs.: Para o teste das variáveis anestésicas, empregou-se uma pinça hemostática de Kelly (20 cm), a qual foi fechada até a segunda trava e mantida por um período máximo de dois segundos.

### **Análise estatística**

O teste de Shapiro Wilk foi realizado para avaliar a ocorrência de distribuição normal dos dados a serem avaliados. Assim, para as variáveis fisiológicas, quando comparadas dentro de cada grupo ao longo do tempo, utilizou-se a análise de variância de uma via para medidas repetidas a fim de identificar se houve diferença significativa entre os valores mensurados em cada tempo de avaliação. A análise *post hoc* com o teste de Tukey foi empregada com o objetivo de identificar quais valores diferiam dos obtidos em T0. Quando os dados não possuíram distribuição normal, foram utilizados os testes de variância bidirecional de Friedman e *post hoc* de Dunnett. Para a comparação entre os grupos em cada tempo de observação, foi empregada a análise de variância seguida do teste de Tukey.

Para analisar o BM, BS, RBS e PR entre os grupos, foi empregada ANOVA seguida do teste de Tukey, quando os dados apresentaram distribuição normal, e Kruskal Wallis, quando não apresentaram distribuição normal. Para comparar BS e BM dentro de cada grupo, foi utilizado o teste *t* de Student para os dados paramétricos e análise de Mann-Whitney para os dados não paramétricos. Todas as análises foram interpretadas considerando o nível de significância de 5%. (MONTIANI-FERREIRA et al., 2004).

## **RESULTADOS**

### **Variáveis fisiológicas**

#### **Frequência cardíaca**

A análise estatística revelou diminuição significativa da FC em relação ao T0 apenas no grupo B, de T80 a T120, e no grupo L, em T110 e T120. Comparando-se os grupos, não houve diferenças significativas para a FC (tabela 2 e figura 2).

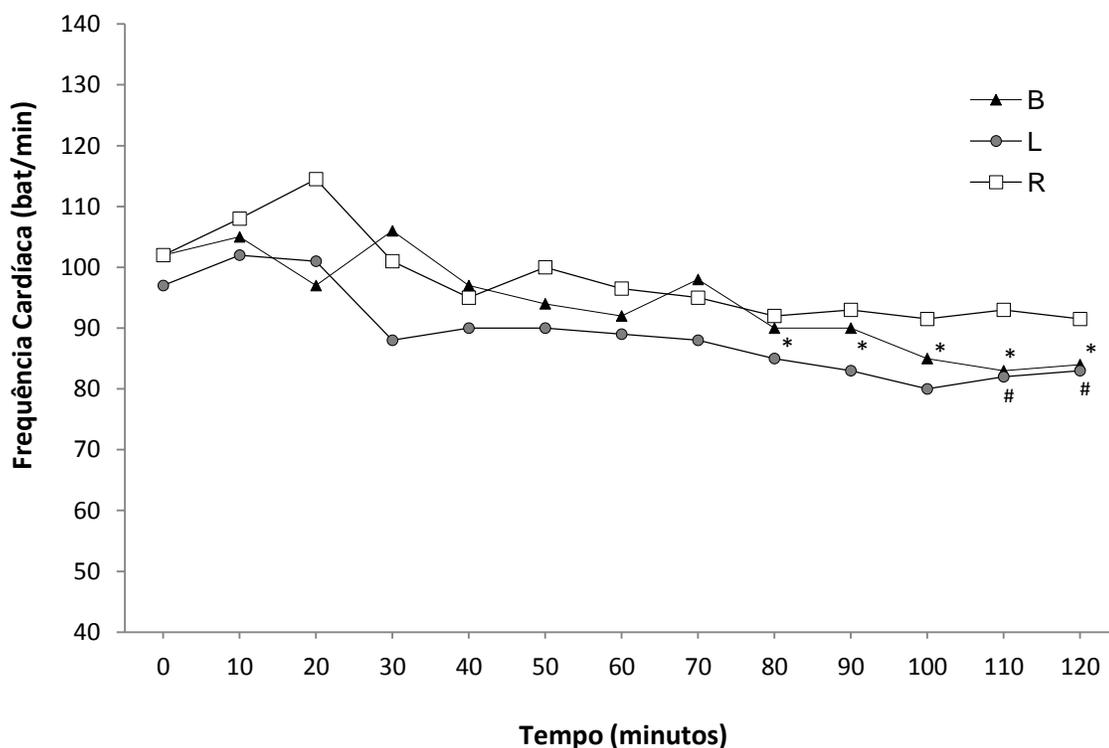
#### **Pressão arterial**

Os valores médios da PAS, PAM, PAD não apresentaram alterações significativas quando comparados ao T0 dentro de cada grupo, ou quando comparados entre os grupos nos mesmos tempos de observação (tabelas 3 a 5 e figuras 3 a 5).

**Tabela 2** Valores das medianas e quartis da frequência cardíaca (bat/min) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

Grupos		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	Med	97	102	101	88	90	90	89	88	85*	83*	80*	82*	83*
	Q 25	95	91	95	83	87	83	84	84	83	81	72	76	79
	Q 75	98	111	107	92	95	96	92	90	90	85	85	84	86
L(n=6)	Med	102	105	97	106	97	94	92	98	90	90	85	83*	84*
	Q 25	100	94	95	98	90	88	89	95	85	87	83	77	80
	Q 75	131	119	98	109	103	100	98	102	93	94	91	89	91
R(n=6)	Med	102	108	115	101	95	100	97	95	92	93	92	93	92
	Q 25	88	94	104	91	90	88	89	91	86	85	88	87	91
	Q 75	106	137	133	109	102	102	102	96	99	100	98	104	95

\* - Diferença significativa quando comparado com o T0. (Friedman; *post hoc* Dunnett;  $p < 0,05$ ).



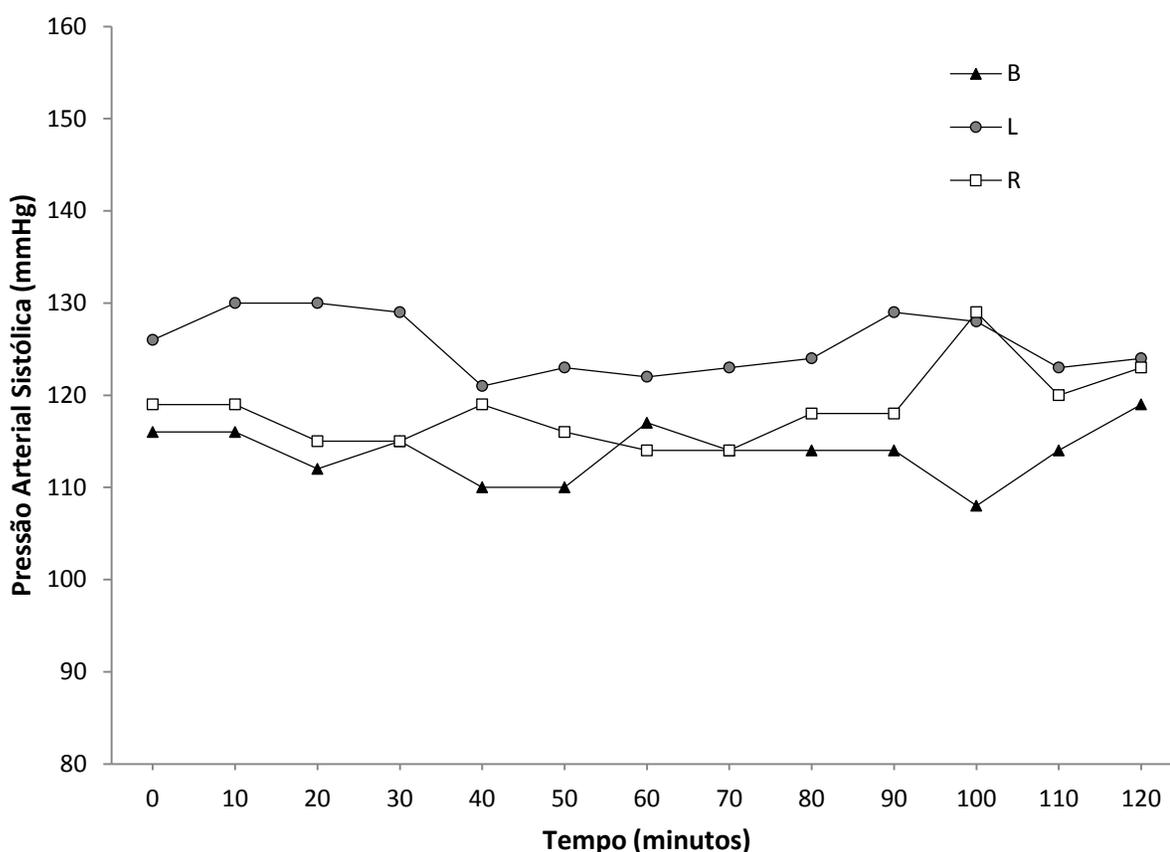
**Figura 2** Representação gráfica das variações das medianas da frequência cardíaca (bat/min) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

\* Grupo B - Diferença significativa quando comparado ao T0.

# Grupo L - Diferença significativa quando comparado ao T0.

**Tabela 3** Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

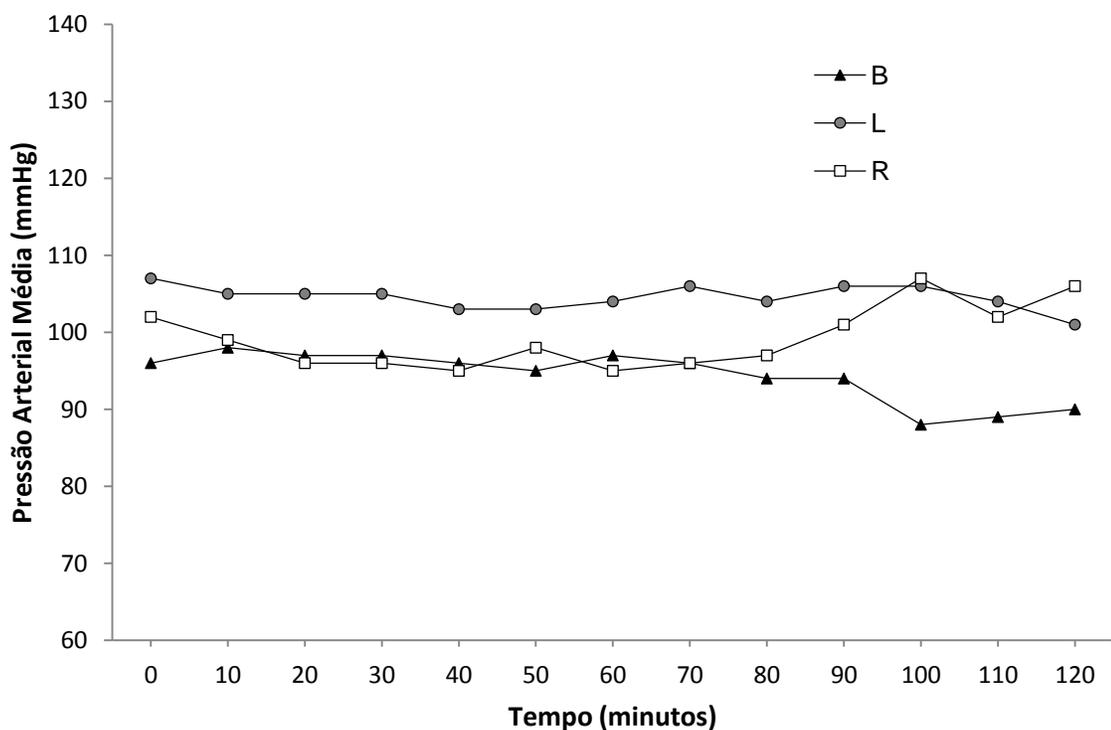
Grupos	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	116 [8]	116 [14]	112 [14]	115 [14]	110 [13]	110 [16]	117 [14]	114 [12]	114 [15]	114 [13]	108 [16]	114 [17]	119 [18]
L (n=6)	126 [12]	130 [16]	130 [23]	129 [20]	121 [14]	123 [16]	122 [16]	123 [17]	124 [18]	129 [18]	128 [22]	123 [18]	124 [17]
R (n=6)	119 [5]	119 [7]	115 [9]	115 [10]	119 [15]	116 [12]	114 [11]	114 [10]	118 [10]	118 [14]	129 [21]	120 [15]	123 [13]



**Figura 3** Representação gráfica das variações das médias da pressão arterial sistólica (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

**Tabela 4** Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial média (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

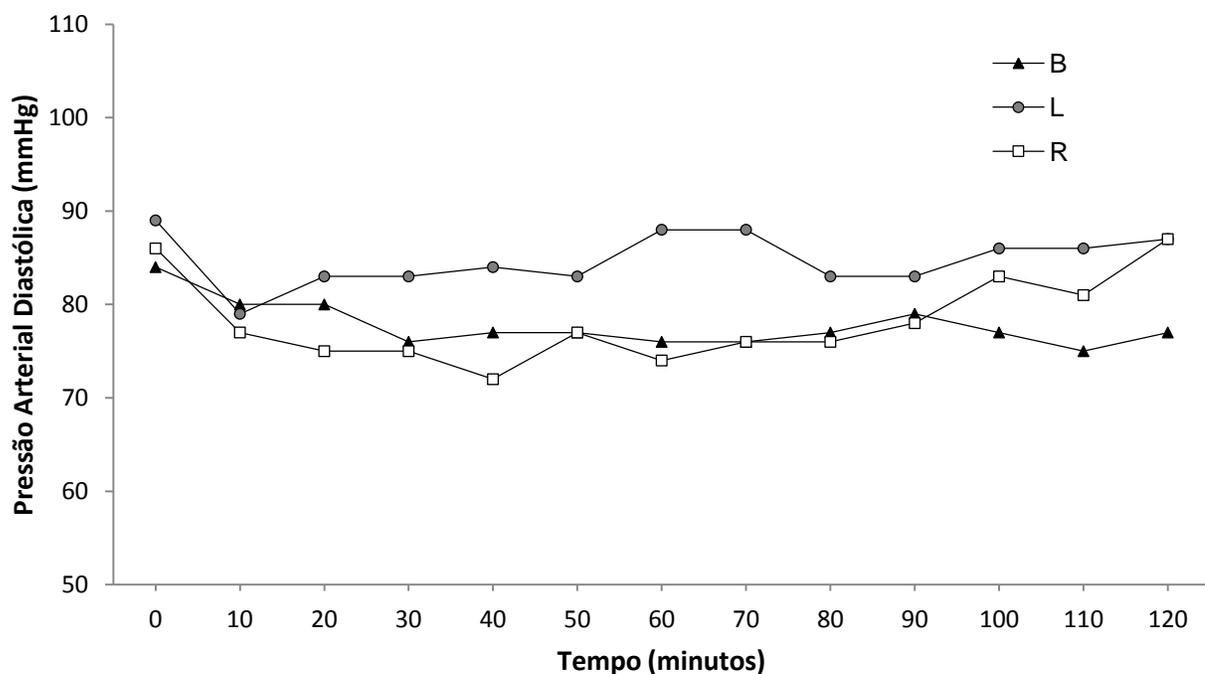
Grupos	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	96 [8]	98 [14]	97 [15]	97 [14]	96 [17]	95 [16]	97 [14]	96 [13]	94 [14]	94 [21]	88 [19]	89 [19]	90 [21]
L (n=6)	107 [12]	105 [16]	105 [19]	105 [18]	103 [17]	103 [18]	104 [19]	106 [20]	104 [18]	106 [16]	106 [18]	104 [12]	101 [15]
R (n=6)	102 [6]	99 [9]	96 [11]	96 [12]	95 [11]	98 [10]	95 [11]	96 [11]	97 [10]	101 [12]	107 [16]	102 [14]	106 [13]



**Figura 4** Representação gráfica das variações das médias da pressão arterial média (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

**Tabela 5** Valores das médias e desvios padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

Grupos	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	84 [17]	80 [22]	80 [18]	76 [20]	77 [21]	77 [23]	76 [19]	76 [19]	77 [18]	79 [17]	77 [15]	75 [16]	77 [18]
L (n=6)	89 [16]	79 [15]	83 [18]	83 [22]	84 [19]	83 [20]	88 [23]	88 [24]	83 [18]	83 [15]	86 [17]	86 [13]	87 [16]
R (n=6)	86 [8]	77 [17]	75 [12]	75 [14]	72 [16]	77 [10]	74 [11]	76 [12]	76 [11]	78 [10]	83 [15]	81 [13]	87 [16]



**Figura 5** Representação gráfica das variações das médias da pressão arterial diastólica (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

### **Frequência respiratória**

A  $f$  diminuiu significativamente no grupo L em comparação ao T0 nos tempos T30, T40, T50, T60, T80, T90 e T100 e no grupo R, nos tempos T50, T60 e T80. O grupo B não apresentou alteração significativa em nenhum dos tempos. Comparando-se os grupos entre si, não houve diferenças significativas para a  $f$  (tabela 6 e figura 6).

### **Variáveis hemogasométricas**

Quanto aos parâmetros hemogasométricos avaliados ( $\text{pH}$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ), as análises estatísticas não evidenciaram diferenças significativas dentro dos grupos ou entre estes (tabelas 7 a 10 e figuras 7 a 10).

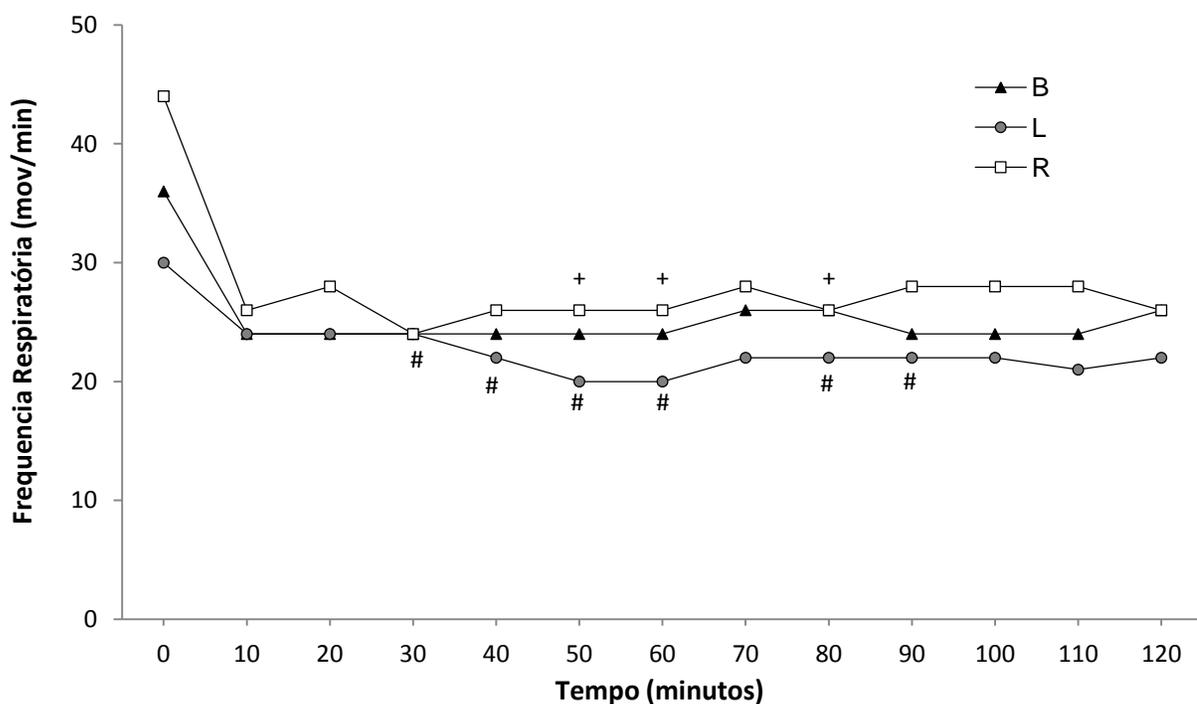
### **Temperatura retal**

A TR aumentou significativamente apenas no grupo B, quando comparada ao T0, entre T80 e T110. Quando comparados os valores das médias da TR entre os grupos, não houve diferença significativa (tabela 11 e figura 11).

**Tabela 6** Valores das medianas e quartis da frequência respiratória (mov/min) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

Grupos		T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	Med	36	24	24	24	24	24	24	26	26	24	24	24	26
	Q 25	29	24	24	24	21	21	24	20	21	20	21	24	24
	Q 75	55	24	24	27	30	30	30	32	31	31	33	30	34
L (n=6)	Med	30	24	24	24*	22*	20*	20*	22	22*	22*	22*	21	22
	Q 25	28	21	24	21	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Q 75	38	24	24	24	24	23	23	24	24	24	24	24	27
R (n=6)	Med	44	26	28	24	26	26*	26*	28	26*	28	28	28	26
	Q 25	41	21	22	21	21	21	18	19	21	22	22	22	21
	Q 75	53	28	31	30	31	28	31	31	28	28	28	28	28

\* - Diferença significativa quando comparado ao T0. (Friedman; *Post hoc* Dunnett;  $p < 0,05$ ).



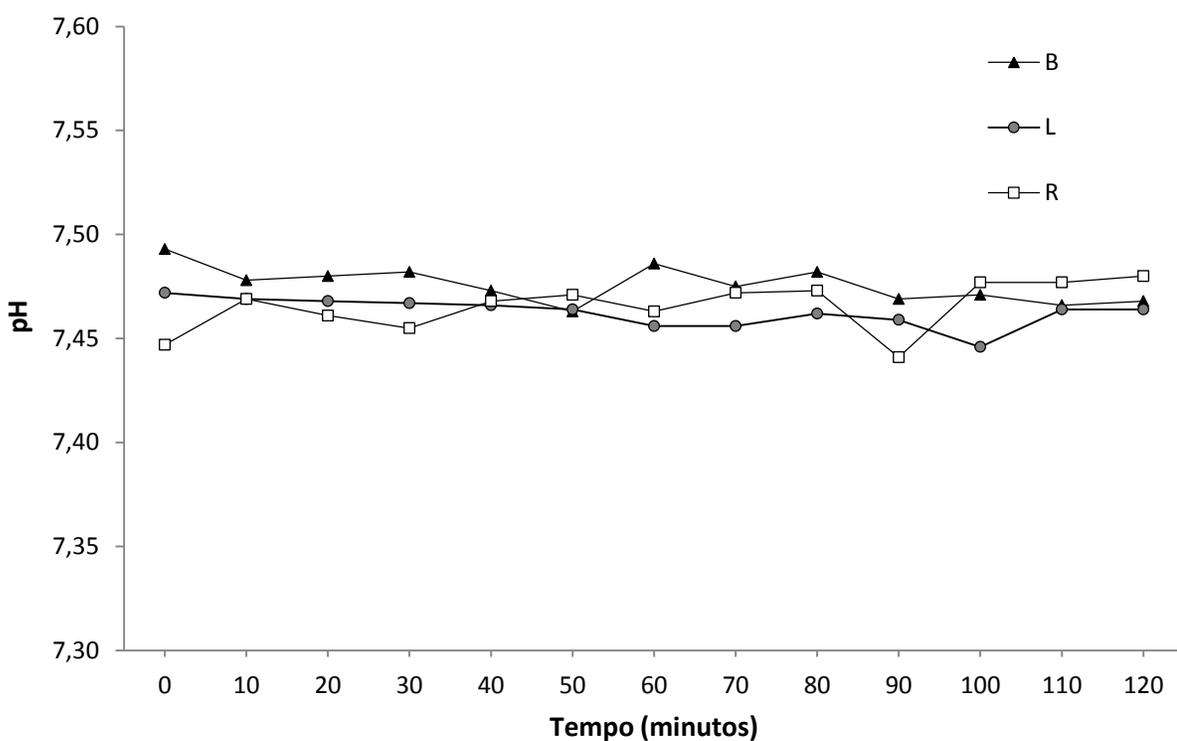
**Figura 6** Representação gráfica das variações das medianas da frequência respiratória (mov/min) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

# Grupo L - Diferença significativa quando comparado ao T0.

+ Grupo R - Diferença significativa quando comparado ao T0.

**Tabela 7** Valores das médias e desvios padrão do pH arterial observado em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

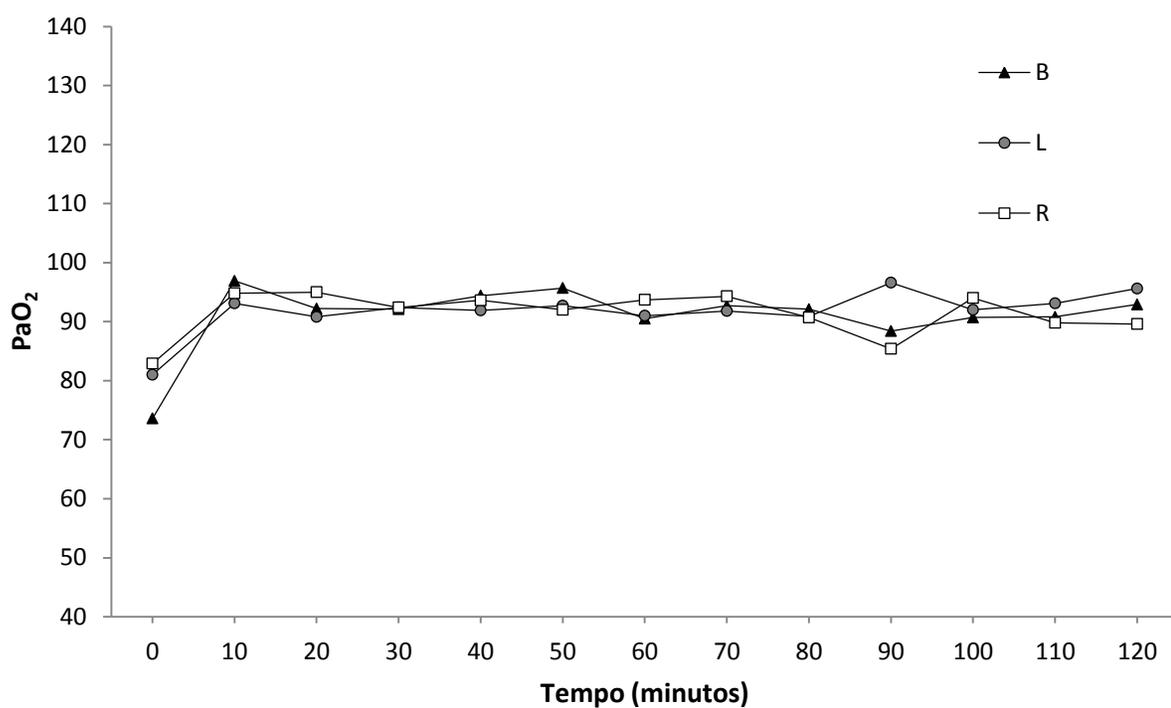
Grupos	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	7,49 [0,04]	7,48 [0,03]	7,48 [0,01]	7,48 [0,01]	7,47 [0,01]	7,46 [0,03]	7,49 [0,02]	7,48 [0,02]	7,48 [0,01]	7,47 [0,01]	7,47 [0,01]	7,47 [0,02]	7,47 [0,02]
L (n=6)	7,47 [0,01]	7,47 [0,02]	7,47 [0,02]	7,47 [0,01]	7,47 [0,02]	7,46 [0,02]	7,46 [0,02]	7,46 [0,02]	7,46 [0,02]	7,46 [0,02]	7,45 [0,05]	7,46 [0,03]	7,46 [0,02]
R (n=6)	7,45 [0,06]	7,47 [0,02]	7,46 [0,02]	7,46 [0,03]	7,47 [0,01]	7,47 [0,01]	7,46 [0,02]	7,47 [0,01]	7,47 [0,01]	7,44 [0,05]	7,48 [0,01]	7,48 [0,01]	7,48 [0,01]



**Figura 7** Representação gráfica das variações das médias do pH arterial em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

**Tabela 8** Valores das médias e desvios padrão da pressão parcial arterial de O<sub>2</sub> (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

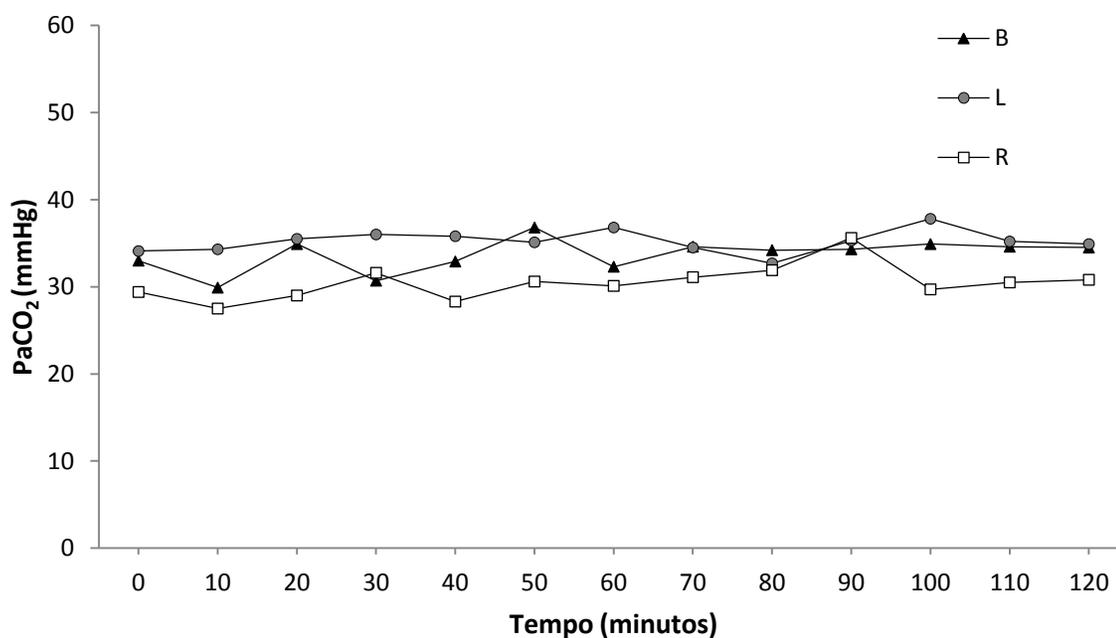
Grupos	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
B (n=6)	73,6 [8,6]	96,9 [4,1]	92,2 [6,8]	92,1 [8,3]	94,4 [4,9]	95,7 [3,5]	90,5 [11,4]	92,7 [6,1]	92,1 [8,0]	88,4 [8,2]	90,7 [9,5]	90,8 [8,5]	92,9 [10,0]
L (n=6)	81,0 [8,7]	93,1 [5,8]	90,8 [5,1]	92,4 [4,9]	91,9 [5,7]	92,7 [9,7]	91,0 [5,3]	91,8 [7,6]	90,9 [6,2]	96,6 [9,1]	92,0 [7,9]	93,1 [7,7]	95,6 [9,2]
R (n=6)	82,9 [7,9]	94,8 [7,2]	95,0 [7,9]	92,4 [7,2]	93,6 [6,1]	92,0 [8,1]	93,7 [8,1]	94,3 [8,4]	90,7 [7,5]	85,4 [6,8]	94,0 [8,4]	89,8 [8,4]	89,6 [13,5]



**Figura 8** Representação gráfica das variações das médias da pressão parcial arterial de O<sub>2</sub> (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína grupo (B), levobupivacaína grupo (L) ou ropivacaína grupo (R).

**Tabela 9** Valores das médias e desvios padrão da pressão parcial arterial de CO<sub>2</sub> (mmHg) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

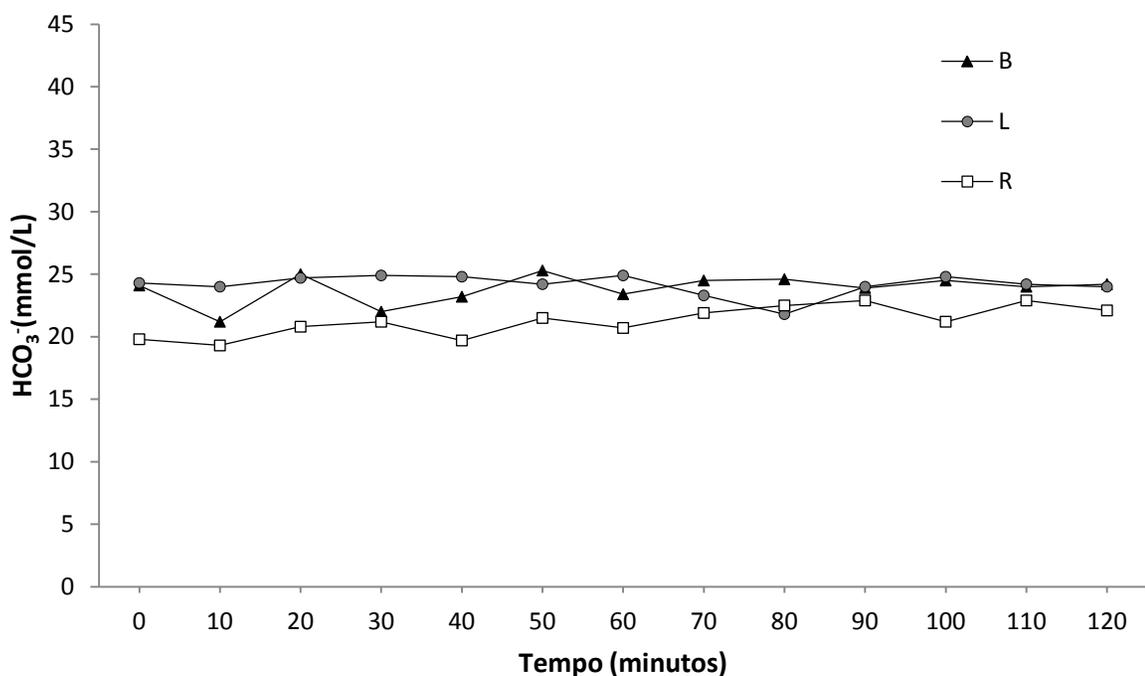
Grupos	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	33,0 [3,4]	29,9 [11,6]	34,9 [2,5]	30,7 [7,9]	32,9 [5,6]	36,8 [4,4]	32,3 [5,8]	34,6 [0,8]	34,2 [3,7]	34,3 [4,3]	34,9 [2,7]	34,6 [3,8]	34,5 [4,9]
L (n=6)	34,1 [3,8]	34,3 [2,6]	35,5 [2,0]	36,0 [1,8]	35,8 [2,4]	35,1 [3,6]	36,8 [1,8]	34,5 [3,6]	32,7 [7,7]	35,3 [2,7]	37,8 [5,9]	35,2 [2,1]	34,9 [3,7]
R (n=6)	29,4 [5,4]	27,5 [5,7]	29,0 [6,4]	31,6 [8,0]	28,3 [7,0]	30,6 [2,2]	30,1 [7,4]	31,1 [3,2]	31,9 [3,3]	35,6 [8,8]	29,7 [5,2]	30,5 [5,7]	30,8 [5,8]



**Figura 9** Representação gráfica das variações das médias da pressão parcial arterial de CO<sub>2</sub> (mmHg) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

**Tabela 10** Valores das médias e desvios padrão do bicarbonato arterial (mmol/L) observado em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

Grupos	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	24,1 [2,0]	21,2 [7,9]	25,0 [1,3]	22,0 [5,5]	23,2 [3,8]	25,3 [1,4]	23,4 [4,2]	24,5 [1,6]	24,6 [2,7]	23,9 [3,0]	24,5 [2,0]	24,0 [3,2]	24,2 [3,9]
L (n=6)	24,3 [2,9]	24,0 [2,8]	24,7 [1,7]	24,9 [1,4]	24,8 [1,7]	24,2 [1,5]	24,9 [1,0]	23,3 [1,5]	21,8 [4,5]	24,0 [1,6]	24,8 [1,5]	24,2 [1,2]	24,0 [2,5]
R (n=6)	19,8 [5,2]	19,3 [4,3]	20,8 [3,9]	21,2 [4,4]	19,7 [4,7]	21,5 [1,6]	20,7 [4,7]	21,9 [1,9]	22,5 [2,4]	22,9 [3,4]	21,2 [3,8]	22,9 [1,7]	22,1 [4,3]

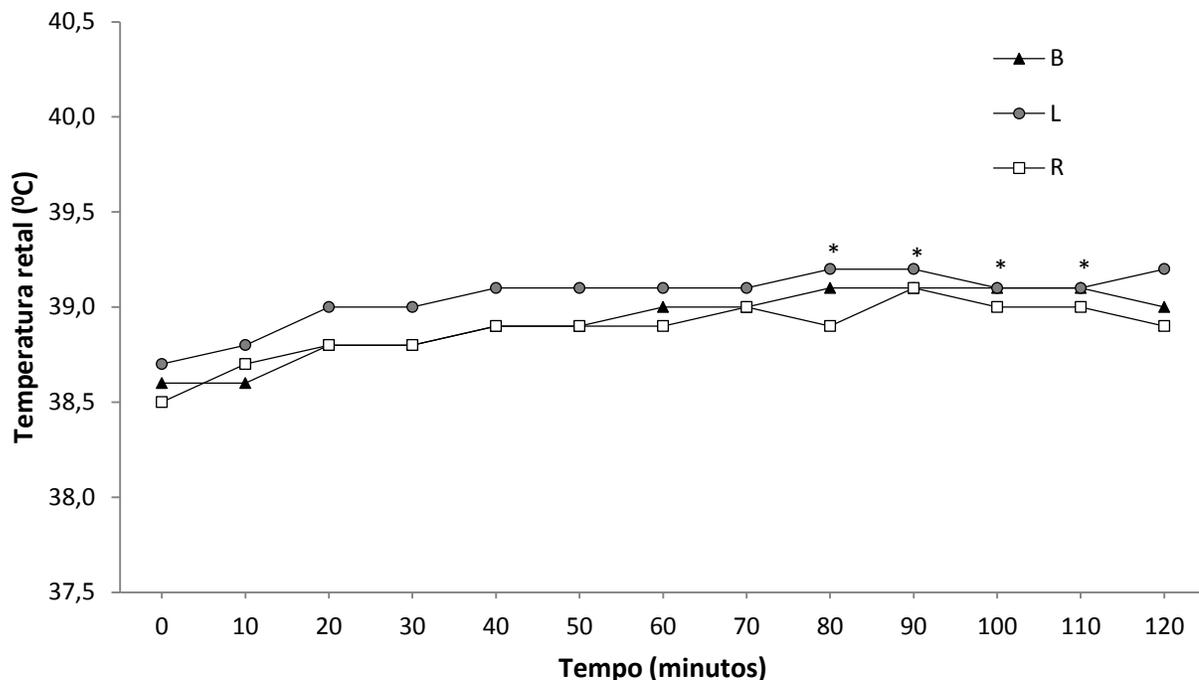


**Figura 10** Representação gráfica das variações das médias do bicarbonato arterial (mmol/L) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

**Tabela 11** Valores das médias e desvios padrão da temperatura retal (°C) observada em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

Grupos	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
B (n=6)	38,6 [0,5]	38,6 [0,3]	38,8 [0,4]	38,8 [0,3]	38,9 [0,3]	38,9 [0,3]	39,0 [0,4]	39,0 [0,4]	39,1* [0,5]	39,1* [0,5]	39,1* [0,5]	39,1* [0,5]	39,0 [0,4]
L (n=6)	38,7 [0,9]	38,8 [0,5]	39,0 [0,5]	39,0 [0,5]	39,1 [0,4]	39,1 [0,3]	39,1 [0,3]	39,1 [0,4]	39,2 [0,3]	39,2 [0,3]	39,1 [0,3]	39,1 [0,3]	39,2 [0,3]
R (n=6)	38,5 [0,9]	38,7 [0,7]	38,8 [0,5]	38,8 [0,4]	38,9 [0,5]	38,9 [0,4]	38,9 [0,5]	39,0 [0,5]	38,9 [0,4]	39,1 [0,2]	39,0 [0,5]	39,0 [0,4]	38,9 [0,5]

\* - Diferença significativa quando comparado ao T0. (ANOVA RM; *post hoc* Tukey;  $p < 0,05$ ).

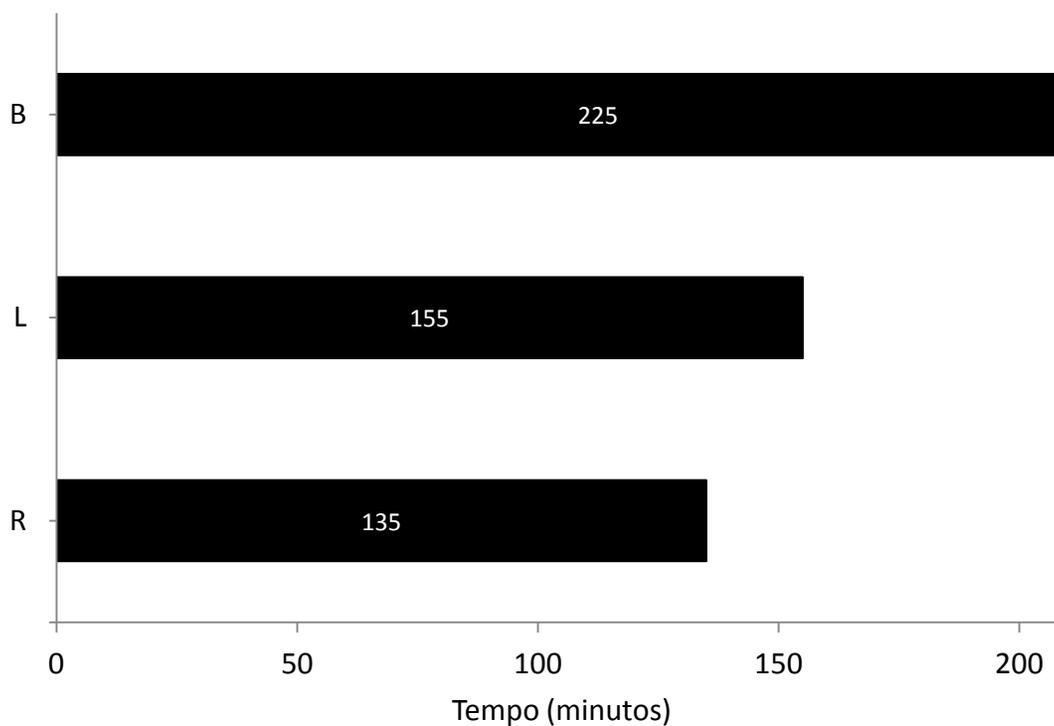


**Figura 11** Representação gráfica das variações das médias da temperatura retal (°C) em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

\* Grupo B - Diferença significativa quando comparado ao T0.

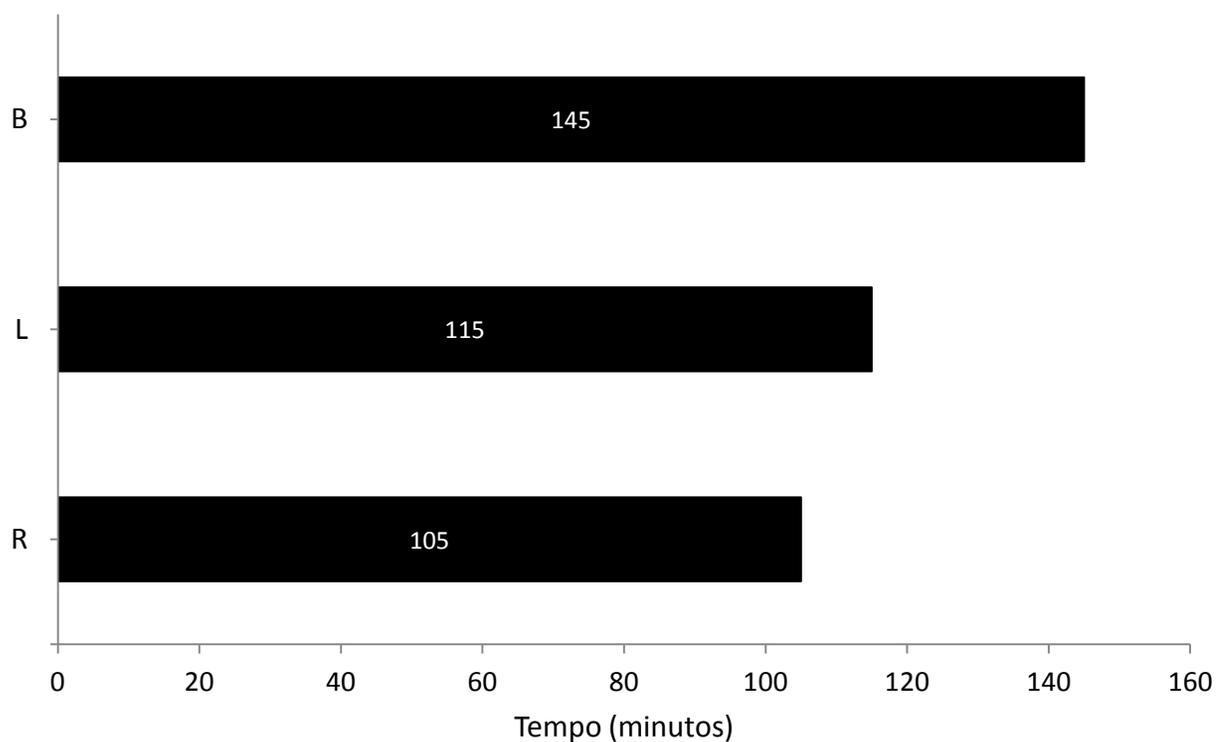
## Variáveis anestésicas

O BS, quando comparado entre os grupos, não apresentou diferença significativa entre as medianas ( $p=0,06$ ). Entretanto, o tempo de bloqueio da bupivacaína foi maior entre os três fármacos, seguido da levobupivacaína e da ropivacaína (figura 12).



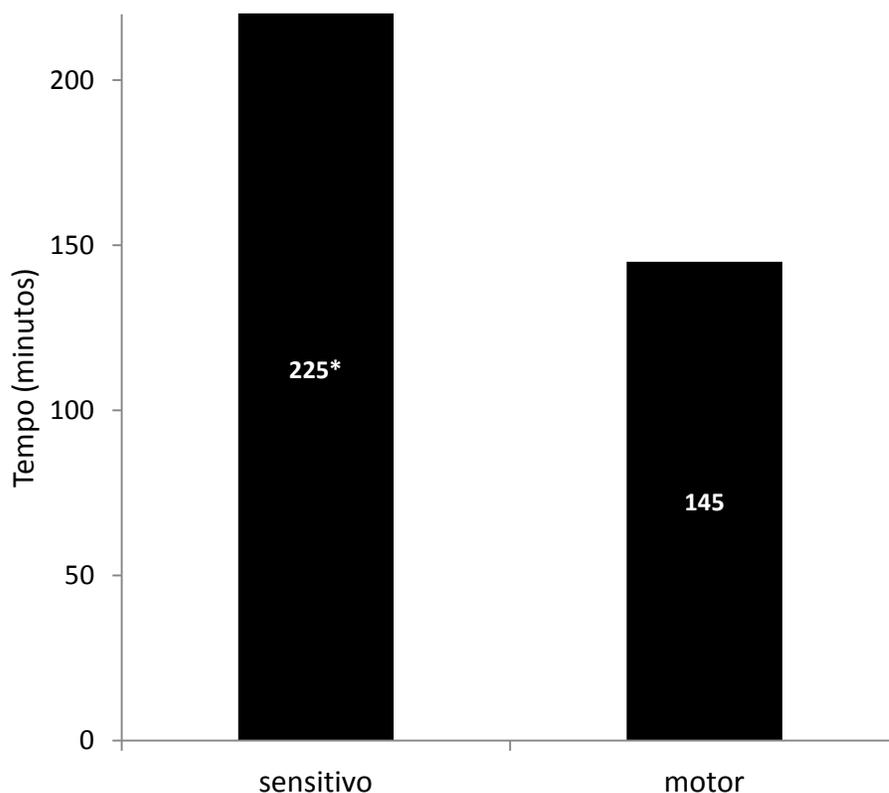
**Figura 12** Representação gráfica das variações das medianas do período de bloqueio sensitivo (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

O BM, quando comparado entre os grupos, não apresentou diferença significativa ( $p= 0,24$ ), porém, quando representado graficamente (figura13), pôde-se notar comportamento semelhante ao BS.



**Figura 13** Representação gráfica das variações das médias do período de bloqueio motor (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

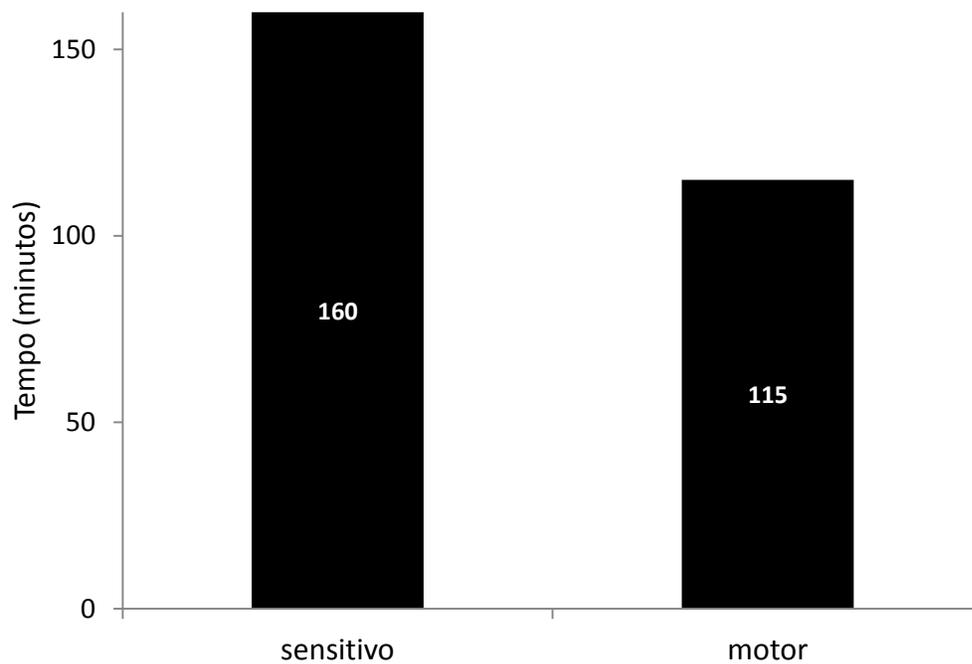
A comparação entre BS e BM dentro do grupo B revelou diferença significativa ( $p=0,04$ ) entre as medianas.



**Figura 14** Representação gráfica das variações das medianas dos períodos dos bloqueios sensitivo e motor (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína.

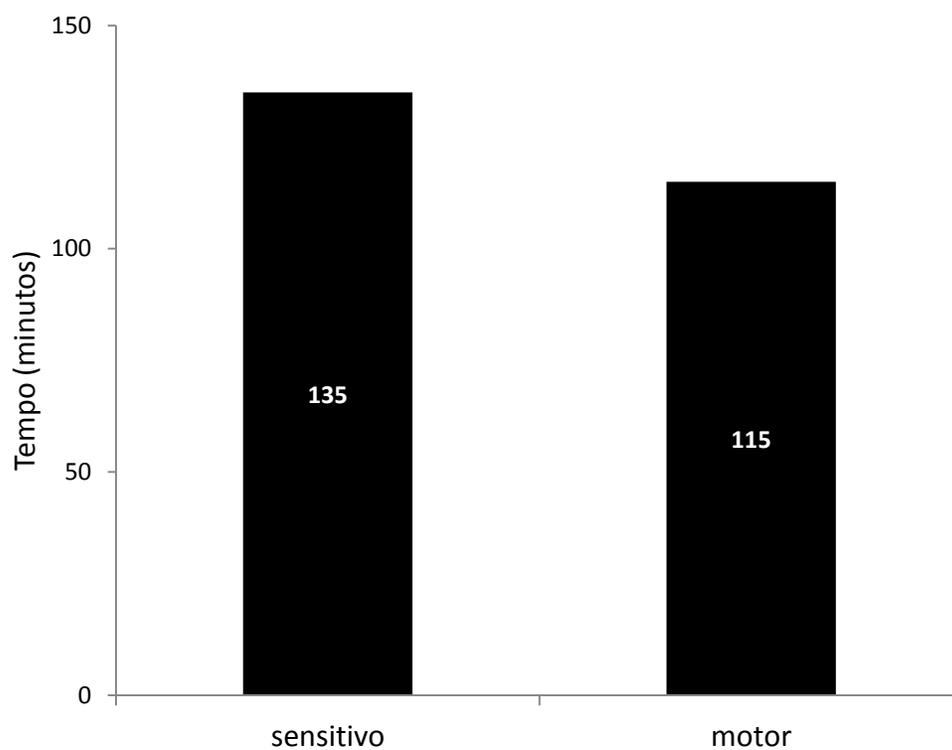
\* Diferença significativa. (Mann-Whitney;  $p < 0,05$ ).

A comparação entre BS e BM dentro do grupo L não revelou diferença significativa ( $p=0,17$ ) entre as médias.



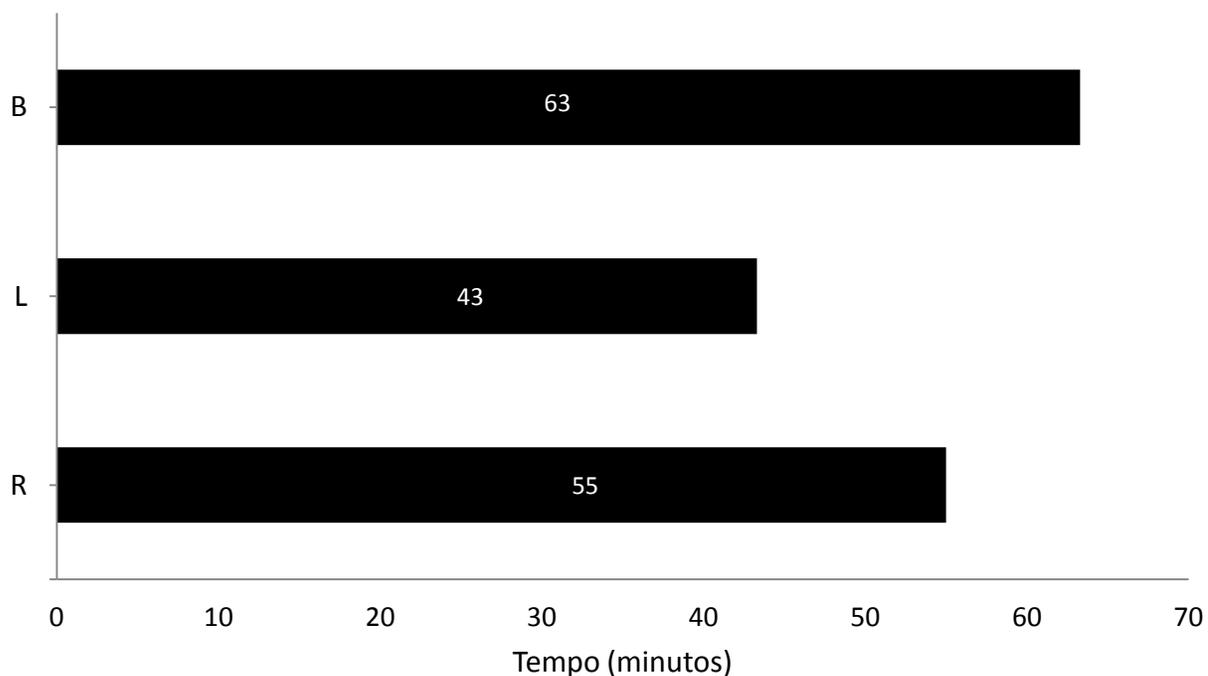
**Figura 15** Representação gráfica das variações das médias dos períodos dos bloqueios sensitivo e motor (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de levobupivacaína.

A comparação entre BS e BM dentro do grupo R não revelou diferença significativa ( $p=0,17$ ) entre as medianas.



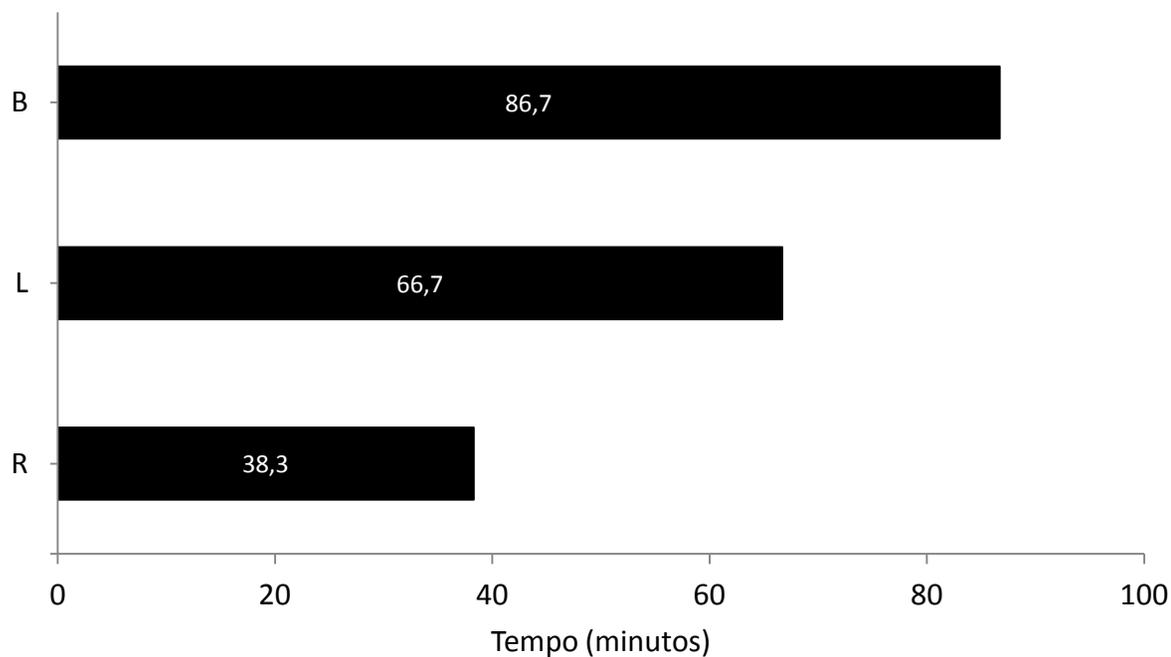
**Figura 16** Representação gráfica das variações das medianas dos períodos dos bloqueios sensitivo e motor (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de ropivacaína.

Não foi encontrada diferença significativa quando se comparou as médias do RBS entre os grupos ( $p=0,42$ ), mas pôde-se observar que, diferentemente do que ocorreu no BM e BS, o grupo L apresentou RBS mais curto quando comparado com os outros dois grupos (Figura 17).



**Figura 17** Representação gráfica das variações das médias do período de regressão do bloqueio sensitivo (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

As médias do PR, quando comparadas entre os grupos, não apresentaram diferença significativa ( $p=0,16$ ), sendo que a bupivacaína apresentou maior PR (figura 18).



**Figura 18** Representação gráfica das variações das médias do período de recuperação (minutos) em ovelhas após anestesia intratecal de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

**Tabela 12** Extensão máxima do bloqueio sensitivo (EBS) e período de recuperação do bloqueio sensitivo (RBS) observados em ovelhas após injeções intratecais de 0,5 mg/kg de bupivacaína (B), levobupivacaína (L) ou ropivacaína (R).

<b>B</b>		<b>L</b>		<b>R</b>	
EBS (dermátomo)	RBS (minutos)	EBS (dermátomo)	RBS (minutos)	EBS (dermátomo)	RBS (minutos)
L4	50	L5	10	L4	10
L2	70	L4	50	L3	90
L1	100	L1	30	L2	60
T13	60	T 13	80	L2	60
T10	50	T11	30	T11	50
T9	50	T11	60	T10	60

Lx = vértebra lombar; Tx = vértebra torácica.

## DISCUSSÃO

Apesar da FC ter permanecido dentro dos intervalos normais para a espécie ovina (EUSTAQUIO FILHO et al., 2011), a bupivacaína e a levobupivacaína reduziram este parâmetro nos momentos finais de avaliação. Em humanos, resultados semelhantes foram encontrados após administração intratecal de 15 mg de bupivacaína, levobupivacaína ou ropivacaína (MANTOUVALOU et al., 2008). Ainda em humanos, a bupivacaína apresentou maiores índices de bradicardia (FC<60 bpm) quando comparada com a ropivacaína ou levobupivacaína (DELFINO et al., 1999; KANAI et al., 1999; GAUTIER et al. 2003; CASATI et al., 2004; VASSILIADIS et al., 2005; CAMORCIA et al., 2007; MANTOUVALOU et al., 2008). Sarotti et al. (2011) evidenciaram resultados semelhantes em cães.

Vários fatores podem ter contribuído para a diminuição da FC neste estudo: a forma como os anestésicos locais são absorvidos após aplicação intratecal (KRISTENSEN et al., 1998; OHMURA et al., 2001; RATAJCZAK-ENSELME et al., 2007); os diferentes graus de depressão que estes fármacos exercem sobre o sistema cardíaco (COPELAND et al., 2008; MELO et al., 2009); animais conscientes são mais susceptíveis aos efeitos neurológicos e cardiovasculares dos anestésicos locais (COPELAND et al., 2008); e depressão cardiovascular dose-dependente destas substâncias (FELDMAN et al., 1997; DELFINO et al., 1999; CASATI et al., 2004; MANTOUVALOU et al., 2008; MELO et al., 2009).

Os anestésicos locais, quando aplicados pela via epidural ou intratecal, alcançam a corrente sanguínea após absorção pelas vilosidades aracnoideas, vasos linfáticos perineurais e veias do parênquima cérebro-espinhal (FELDMAN et al., 1997; CANGIANI et al., 2006). Assim sendo, a ropivacaína, por causar redução do fluxo sanguíneo na medula espinhal em razão da sua característica intrínseca de induzir vasoconstrição, provavelmente diminuiu sua absorção sistêmica, o que resultou em menores concentrações plasmáticas e ausência de efeitos sobre a FC (KRISTENSEN et al., 1998; RATAJCZAK-ENSELME et al., 2007).

Em suínos, a bupivacaína (4mg/kg) deprimiu de forma mais intensa o sistema cardíaco que a ropivacaína na mesma dose (MELO et al., 2009), entretanto, Udelsmann

et al. (2007) demonstraram que a mistura enantiomérica composta de 75% de moléculas levógiras e 25% de moléculas dextrógiras causou maior depressão cardiovascular do que a bupivacaína racêmica. Por outro lado, esta promoveu parada cardíaca com menores índices de ressuscitação em relação à levobupivacaína e à ropivacaína em ratos e cães (OHMURA et al., 2001; GROBAN et al. 2001). Esses achados podem ser oriundos do grau mais acentuado de ligação dos isômeros dextrógiros nas células cardíacas, o que ocorre devido à presença de aminoácidos levógiros na constituição dos canais de sódio do miocárdio e do feixe de Hiss. O encaixe com o enantiômero dextrógiro proporciona ligação mais prolongada em função do desligamento do receptor-alvo ocorrer de forma mais lenta. Isto leva o enantiômero R(+) a exibir potencial mais acentuado de depressão da condutibilidade da fibra cardíaca (DELFINO et al., 1999).

Em animais conscientes, anestésicos locais por via intravenosa exercem maior toxicidade sobre os sistemas cardiovascular e nervoso central quando comparados a animais sob anestesia geral inalatória. Isto foi demonstrado por Copeland et al. (2008), ao administrarem doses altas de anestésicos locais em ovinos anestesiados e conscientes. Esses autores observaram excitotoxicidade do sistema nervoso central e arritmias fatais apenas nos ovinos conscientes, com maiores índices de óbito para bupivacaína. No entanto, o mecanismo que pode ter causado esta possível ação protetora do anestésico geral inalatório não foi elucidado.

Embora a dose tóxica de 4mg/kg de bupivacaína por via intravenosa cause depressão significativa na função cardiovascular (UDELSMANN et al. 2007; COPELAND et al., 2008; MELO et al., 2009), após aplicação por via intratecal, pequenas concentrações sanguíneas podem promover diminuição da FC, como observado em humanos tratados com doses entre 0,05 e 0,2 mg/kg (MANTOUVALOU et al., 2008; CASATI et al., 2004; CAMORCIA et al., 2007). Neste contexto, a dose empregada neste estudo pode ser considerada relativamente alta.

Esses três anestésicos locais de longa duração, apesar de terem provocado diminuição da FC, não alteraram de forma significativa a pressão arterial. Comportamento similar foi evidenciado após uso intratecal desses mesmos anestésicos em humanos (GAUTIER et al. 2003; CASATI et al., 2004; CAMORCIA et al., 2007;

MANTOUVALOU et al., 2008) e em cães (SAROTTI et al. 2011). Provavelmente esse fato é decorrente das atividades ópticas da levobupivacaína e da ropivacaína, as quais são compostas principalmente por isômeros levorrotatórios, portanto, comprovadamente menos cardiotoxicos. Isso poderia alterar a FC sem prejudicar o inotropismo quando em baixas concentrações plasmáticas (DELFINO et al., 1999; GENNERY, 2000; UDELSMANN et al., 2007; MELO et al., 2009).

Os principais efeitos colaterais da anestesia intratecal são a bradicardia e a hipotensão, decorrentes do bloqueio das fibras simpáticas paravertebrais, que são as primeiras a alcançarem concentração anestésica mínima efetiva. Este bloqueio simpático resulta em vasodilatação periférica das artérias, arteríolas, veias, vênulas e da microcirculação. Conseqüentemente, há redução do débito cardíaco como resultado das diminuições da pré-carga, retorno venoso e pressão do átrio direito, o que reflete em redução da pressão arterial. Ainda, quando tal bloqueio alcança as fibras cardioaceleradoras, provoca liberação da ação vagal sobre o coração, causando bradicardia (CANGIANI et al., 2006). Estes efeitos colaterais não foram evidenciados em nosso estudo, embora tenham sido descritos em humanos (GAUTIER et al. 2003; CASATI et al., 2004; MANTOUVALOU et al., 2008) e cães (SAROTTI et al. 2011), com maiores incidências quando utilizada a bupivacaína.

A redução da  $f$  pode ser atribuída à manutenção dos animais em decúbito lateral esquerdo para a instrumentação e aferição dos valores basais. Tal posicionamento pode ter dificultado a expansão do tórax e a circulação pulmonar por compressão do diafragma pelas vísceras abdominais, o que propiciou altos valores de  $f$  e baixos valores da  $PaO_2$  em T0. Por outro lado, o dermatomo T10 foi a extensão máxima de bloqueio observada neste estudo, sendo que bloqueios rostrais a este nível diminuem a  $f$  por comprometer a contratilidade dos músculos intercostais (CANGIANI et al., 2006).

A hemogasometria é o exame laboratorial mais solicitado para identificação de anormalidades do equilíbrio ácido-base (EAB), sendo muito utilizada em unidades de terapia intensiva e salas cirúrgicas em razão da sua importância clínica (DAY, 2002). Diante de mudanças bruscas no pH, o sistema tampão bicarbonato/ácido carbônico promove a regulação do EAB por meio dos sistemas pulmonar e renal (TEIXEIRA NETO, 2008). Dessa forma, espera-se que a diminuição ou o aumento na  $f$

desencadeie mudanças nos parâmetros gasométricos respiratórios, como elevação ou redução da  $\text{PaCO}_2$ , respectivamente, influenciando o pH arterial. Essas alterações no componente respiratório exercem respostas compensatórias metabólicas, as quais são refletidas pelas mudanças na concentração arterial de  $\text{HCO}_3^-$  (DAY, 2002; TEIXEIRA NETO, 2008). Assim, como os anestésicos não modificaram a ventilação dos animais estudados, os parâmetros gasométricos permaneceram estáveis. Entretanto, menores valores de  $\text{PaO}_2$  foram registrados nos momentos basais, o que sugere possível diminuição da função pulmonar ocasionada pela compressão do diafragma quando os animais permaneceram em decúbito lateral esquerdo.

Aumento da temperatura corpórea após anestesia intratecal não associada à anestesia geral foi relatada em crianças, assim como por via epidural em ovinos (JETZEK-ZADER et al., 2006; DE ROSSI et al., 2012). Isto pode ser explicado pelo mecanismo de controle da temperatura corporal, que é ativado pelo sistema nervoso central na região do hipotálamo anterior e na medula espinhal (ANDERSON; JÓNASSON, 1996). Portanto, quando realizada anestesia espinhal, a vasodilatação periférica decorrente do bloqueio das fibras simpáticas promove maior troca de calor e bloqueio medular do controle da temperatura, alterando a termorregulação (CANGIANI et al., 2006).

O comportamento dos três fármacos revelou que a ropivacaína e a bupivacaína apresentaram os menores e os maiores tempos para BM, BS e PR, respectivamente. Achados semelhantes foram reportados por outros pesquisadores na espécie humana (DELFINO et al., 1999; KANAI et al., 1999; GAUTIER et al. 2003; CASATI et al., 2004; VASSILIADIS et al., 2005; CAMORCIA et al., 2007; MANTOUVALOU et al., 2008) e ovina (MOREIRA, 2012). Estas diferenças entre BM e BS podem estar relacionadas com a dose efetiva para bloqueio motor ( $\text{ED}_{50}$ ) após anestesia intratecal, como foi determinado por Camorcia et al. (2007). Estes autores determinaram a  $\text{ED}_{50}$  para bloqueio motor e demonstraram que a dose da bupivacaína foi 41% menor que a da ropivacaína e 29% menor que a da levobupivacaína, enquanto que a dose de levobupivacaína foi 17% menor do que a da ropivacaína. Esta comparação revelou que a bupivacaína é o anestésico mais potente e a ropivacaína, o menos potente, para promover bloqueio motor.

Entretanto, Fernández et al. (2003) compararam a bupivacaína com a ropivacaína por via epidural em infusão contínua (0,02 mg/kg/h) para tratamento da dor, e ressaltaram menor incidência de bloqueio motor para a ropivacaína. Além disso, De Negri et al. (2004), ao realizarem as mesmas infusões para comparar bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína, também encontraram menor incidência de bloqueio motor para a última. Estes dados corroboram o que foi encontrado no estudo de Camorcia et al. (2007), que revelou que a ropivacaína possui menor potência para promover bloqueio motor. Sendo assim, a ropivacaína demonstrou ter maior seletividade pelas fibras sensitivas, conforme descrito na literatura (LEISURE; DIFAZIO, 1996; REYNOLDS, 1997).

Quando comparados o BM e o BS para cada grupo neste estudo, houve diferença significativa apenas para bupivacaína, embora os três fármacos tenham apresentado BM mais curto que o BS. Camorcia et al. (2007) e De Negri et al. (2007) demonstraram que, dependendo da dose, é possível promover BS sem BM, sendo que a ropivacaína foi o fármaco mais indicado para esta aplicação clínica por promover menor grau de BM.

Mantouvalou et al. (2008) citaram EBS e RBS semelhantes para os três anestésicos locais, quando aplicados na massa de 15 mg por via intratecal em humanos. Ademais, Gautier et al. (2003) descreveram os mesmos resultados para EBS e RBS, entretanto, aplicaram massa de 8 mg para bupivacaína, 8 mg para levobupivacaína e 12 mg para ropivacaína. Delfino et al. (1999) compararam os efeitos anestésicos da ropivacaína e da bupivacaína, e esta revelou maior EBS. Por outro lado, Neves et al. (2002) avaliaram a EBS da bupivacaína isolada e associada ao fentanil ou ao sulfentanil e concluíram que a associação de fármacos lipossolúveis amplia a progressão cefálica do bloqueio, além de promover sinergismo com os anestésicos locais. Sendo assim, os resultados encontrados neste estudo podem ser justificados pelo fato da bupivacaína e da levobupivacaína serem mais lipossolúveis que a ropivacaína, e a bupivacaína ser mais potente que a levobupivacaína (CASATI; PUTZI, 2005; CAMORCIA et al., 2007).

A ropivacaína apresentou maior tempo de RBS que a levobupivacaína, apesar desta ser mais lipossolúvel. No entanto, aquela pode induzir vasoconstrição, o que

promove diminuição da absorção sistêmica em virtude da redução do fluxo sanguíneo na medula espinhal (KRISTENSEN et al., 1998), e conseqüente, pode levar ao maior tempo de permanência no líquido, o que prolongaria o RBS.

## **CONCLUSÃO**

Nas condições adotadas neste estudo, a anestesia intratecal com bupivacaína, levobupivacaína ou ropivacaína não causa alterações sistêmicas deletérias em ovelhas. Além disso, a bupivacaína foi o anestésico local que proporcionou maiores períodos de bloqueios sensitivo e motor, sendo este de menor duração.

## REFERÊNCIAS

ALBRIGHT, G.A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. **The Journal of Anesthesiology**, n.4, v. 51, p. 285-287, 1979.

ANDERSON, B.E.; JÓNASSON, H. Regulação da temperatura e fisiologia ambiental. In: SWENSON, M.J.; REECE, W.O. **Dukes' Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p. 809.

CAMORCIA, M.; CAPOGNA, G.; BERRITTA, C. et al. The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. **Anesthesia Analgesia**, v. 104, p. 904 –907, 2007.

CANGIANI, L. M.; LUTTI, M. N.; CANGIANI, L. H. et al. Anestesia subaracnoide. In: CANGIANI, L. M.; POSSO, I. P.; POTÉRIO, G. M. B. et al. **Tratado de Anestesiologia SAESP**. 6. ed., São Paulo: Atheneu, 2006, p. 1163 – 1192.

CASATI, A.; MOIZO, E.; MARCHETTI, C. et al. Prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. **Anesthesia Analgesia**, v. 99, p. 1387-1393, 2004.

CASATI, A.; PUTZI, M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 19, n. 2, p. 247-268, 2005.

COPELAND, S.E.; LADD, L.A.; GU, X.Q. et al. The effects of general anesthesia on the central nervous and cardiovascular system toxicity of local anesthetics. **Anesthesia Analgesia**, v. 106, n. 5, p. 1429-1439, 2008.

DAY, T.K. Blood gas analysis. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 32, n. 5, p. 1031-1048, 2002.

DE NEGRI, P.; IVANI, G.; TIRRI, T. et al. a comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockade. **Anesthesia and Analgesia**, v. 99, p. 45-48, 2004.

DELFINO, J.; PONTES, S.; GONDIM, D. et al. Estudo comparativo entre a bupivacaína 0,5% e ropivacaína 0,5% isobáricas na anestesia subaracnóidea para cirurgia ortopédica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 49, n. 3, p. 160 – 164, 1999.

DEROSSI, R.; JUNQUEIRA, L.J.; BERETTA, M.P. et al. Comparação dos efeitos analgésicos e cardiovasculares da administração subaracnóidea da quetamina e lidocaína em caprinos. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.9, n.1, p.1-3, 2002.

DEROSSI, R.; JUNQUEIRA, A.L.; BERETTA, M.P. Analgesic and systemic effects of ketamine, xilazine and lidocaine after subarachnoid administration in goats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, p. 51-56, 2003.

DEROSSI R.; RIGHETTO, F.R.; ALMEIDA, R.G.; et al. Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for subarachnoid analgesia in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, n. 29, p.113-119, 2006.

DEROSSI, R.; PAGLIOSA, R.; MO´DOLO, T. C. et al. Thoracic epidural analgesia via the lumbosacral approach using multiport catheters with a low concentration of bupivacaine and morphine in sheep. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 306–314, 2012.

EUSTÁQUIO FILHO, A.; TEODORO, S.M., CHAVES, M.A. et al. Zona de conforto térmico de ovinos da raça Santa Inês com base nas respostas fisiológicas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 40, n. 8, p.1807-1814, 2011.

FELDMAN, H.S.; DVOSKIN, S.; HALLDIN, M.H. et al. Comparative local anesthetic efficacy and pharmacokinetics of epidurally administered ropivacaine and bupivacaine in the sheep. **Regional Anesthesia**, v. 22, n. 5, p. 451-460, 1997.

FERNÁNDEZ, C.; SALA, X.; PLAZA, A. et al. Analgesia epidural con ropivacaína frente a bupivacaína en perfusión continua para tratamiento del dolor del parto. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 50, p. 70-76, 2003.

GASPARINI, S.S.; LUNA, S.P.L.; CASSU, R.N. et al. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico. **Ciência Rural**, v.37, n.2, p. 418 – 424, 2007.

GAUTIER, P.; DE KOCK, M.; HUBERTY, L. et al. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section. **British Journal of Anaesthesia**, v. 91, n. 5, p. 684–689, 2003.

GENNERY, B; MATHER, E. L.; STRICHARTZ, G. Levobupivacaine: new preclinical and clinical data. **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain**, v. 19, n. 2, p. 132-148, 2000.

GOUVÊA, L.V.; GODOY, R.F.; NOVAES, E.P.F. et al. Surgical preparation of a permanent carotid transposition in sheep. **Surgical Science**, v. 2, p. 402-405, 2011.

GROBAN, L.; DEAL, D.D.; VERNON, J.C. et al. Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. **Anesthesia Analgesia**, v. 92, p. 37-43, 2001.

JETZEK-ZADER, M.; HERMANN, H.; FREYNHAGEN, R. et al. Increase in skin temperature after spinal anesthesia in infants. **Regional Anesthesia Pain Medicine**, v. 31, n.6, p. 519-522, 2006.

KANAI, Y.; TATEYAMA, S.; NAKAMURA, T. et al. Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 24, n.5, p. 444-452, 1999.

KRISTENSEN, J.D.; KARLSTEN, R.; GORDH, T. Spinal cord flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 42, p. 685-690, 1998.

LEISURE, G.S.; DIFAZIO, C.A. Ropivacaine: the new local anesthetic. **Seminars in Anesthesia**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 1996.

LEITE, C. R.; ALMEIDA, R. M.; XIMENES, F. H. B. et al. Comparação entre os bloqueios sensitivo e motor da ropivacaína na anestesia subaracnóidea em ovinos. **Archives of Veterinary Science**, v. 12, (supl.), Resumo 213, p. 306 – 307, 2007.

LEONE, S.; DI CIANNI, S.; CASATI, A. et al. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. **Acta Biomedica**, v. 79, p. 92 – 105, 2008.

MANTOUVALOU, M.; RALLI, S.; ARNAOUTOGLU, H. Spinal anesthesia: comparison of plain ropivacaine, bupivacaine and levobupivacaine for lower abdominal surgery. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v.59 p.67-71, 2008.

MELO, M.D.S.; SILVA, W.A., MORAES, A.C. et al. Comparação das alterações hemodinâmicas na intoxicação aguda com bupivacaína e ropivacaína em suínos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 592 -601, 2009.

MONTIANI-FERREIRA, F.; CARDOSO, F.F.; PETERSON-JONES, S. Basic concepts in statistics for veterinary ophthalmologists. **Veterinary Ophthalmology**, v. 7, n. 2, p. 79-85, 2004.

MOREIRA, A.M. **Avaliação anestésica e efeitos cardiorrespiratórios da administração intratecal de ropivacaína isolada ou em associação à metadona em ovinos**. Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2012, 69 p. Dissertação de Mestrado.

NEVES, J.F.N.P.; MONTEIRO, G.A.; ALMEIDA, J.R. et al. Associação de fentanil ou sufentanil à bupivacaína a 0,5% isobárica em raquianestesia. Estudo Comparativo. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 535 – 541, 2002.

OHMURA, S.; KAWADA, M.; OHTA, T. et al. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine infused rats. **Anesthesia Analgesia**, v. 93, p. 743–748, 2001.

RATAJCKZAK-ENSELME, M.; ESTEBE, J.-P.; ROSE, F.-X. et al. Effect of epinephrine on epidural, intrathecal, and plasma pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in sheep. **British Journal of Anaesthesia**, v. 99, n. 6, p. 881-890, 2007.

REYNOLDS, F. Does the left hand know what the right hand is doing? An appraisal of single enantiomer local anesthetics. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v.6, p. 257-269, 1997.

SAROTTI, D.; RABOZZI, R; CORLETTO, F. Efficacy and side effects of intraoperative analgesia with intrathecal bupivacaine and levobupivacaine: a retrospective study in 82 dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 240-251, 2011.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Local and regional anesthetic and analgesia techniques: ruminants and swine. In: THURMON, J.C; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**, 4. ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 2007, p. 643-681.

TEIXEIRA NETO, F.J. Equilíbrio ácido-base e eletrolítico em anestesiologia. In: MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas**, 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p.247-269.

UDELSMANN, A.; SÁ LORENA, S.E.R.; GIRIOLI, S.U. et al. Efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína e a mistura enantiomérica – estudo experimental em suínos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 6, p. 502-505, 2007.

VAN DE VELDE, M. There is no place in modern obstetrics for racemic bupivacaine. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v. 15, p. 38–43, 2006.

VASSILIADIS, M.; MITRAGAS, A.; ALEVIZOU, F. et al. Ropivacaine 0.5%, 0.75% and bupivacaine 0.5% as plain spinal anesthetics. Clinical differences to onset and duration of motor/sensory block. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 30, n. 5, p. 8, 2005. Abstract.

## ANEXOS

### 1- Valores individuais da frequência cardíaca (bat/min) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	100	94	93	95	89	90	93	96	88	94	94	90	93
02	103	115	95	93	104	83	87	84	92	88	84	78	81
03	100	89	97	105	84	98	88	104	97	99	93	87	86
04	94	95	96	110	94	87	90	94	84	82	85	75	75
05	140	120	98	106	100	100	180	100	80	87	80	77	80
06	143	160	152	142	126	126	99	102	93	92	83	93	96
Mediana	102	105	97	106	97	94	92	98	90	90	85	83	84

### 2 - Valores individuais da frequência cardíaca (bat/min) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	95	90	100	87	91	92	91	96	85	84	85	81	78
02	86	125	125	104	106	98	92	90	84	100	76	82	87
03	123	112	108	93	86	81	93	89	82	85	70	74	81
04	98	75	78	67	65	63	62	66	66	68	68	62	67
05	98	109	102	88	89	97	87	86	91	82	90	89	86
06	96	95	93	81	96	87	83	83	95	80	83	84	84
Mediana	102	105	97	106	97	94	92	98	90	90	85	83	84

### 3 - Valores individuais da frequência cardíaca (bat/min) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	84	117	121	89	88	84	88	90	85	84	87	87	91
02	100	92	108	98	94	100	92	106	102	100	110	98	101
03	104	99	103	104	104	102	102	96	87	98	92	106	91
04	106	153	137	110	96	100	101	95	97	88	91	110	96
05	78	76	68	65	67	68	63	64	65	66	67	58	62
06	153	143	143	137	104	115	104	95	100	105	100	88	92
Mediana	102	108	115	101	95	100	97	95	92	93	92	93	92

4 – Valores individuais da frequência respiratória (mov/min) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	64	24	24	24	32	32	32	32	32	32	36	34	36
02	60	28	32	32	32	32	32	32	28	28	24	24	28
03	28	24	24	24	24	24	24	20	20	20	20	24	24
04	32	24	24	24	20	20	24	20	24	20	20	24	24
05	24	24	24	28	24	24	24	32	32	36	40	32	36
06	40	20	20	16	20	16	20	20	20	20	24	20	24
Mediana	36	24	24	24	24	24	24	26	26	24	24	24	26

5–Valores individuais da frequência respiratória (mov/min) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	28	24	24	20	24	20	20	20	20	20	20	22	20
02	48	24	24	24	24	28	28	28	28	32	32	32	28
03	28	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	32
04	24	20	24	24	20	20	20	24	20	20	20	20	20
05	32	28	24	24	20	20	20	20	24	24	24	20	24
06	40	20	20	16	20	20	20	20	16	16	20	20	20
Mediana	30	24	24	24	22	20	20	22	22	22	22	21	22

6 – Valores individuais da frequência respiratória (mov/min) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	44	28	28	32	28	28	28	32	28	28	28	28	28
02	40	24	32	24	32	28	32	32	32	36	40	44	44
03	44	20	20	20	20	20	16	16	20	20	20	20	20
04	56	28	28	24	24	24	32	28	24	28	28	28	24
05	32	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
06	56	32	32	32	32	32	24	28	28	28	28	28	28
Mediana	44	26	28	24	26	26	26	28	26	28	28	28	26

07 – Valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	118	112	113	118	119	111	118	119	113	118	116	120	117
02	125	139	136	137	132	140	133	129	135	136	136	137	151
03	114	96	96	99	96	93	104	105	103	115	94	126	122
04	103	124	102	123	103	105	116	104	126	114	96	98	121
05	113	113	106	105	106	109	132	125	110	107	105	103	102
06	124	113	116	107	105	104	99	99	94	95	98	97	101
Média	116	116	112	115	110	110	117	114	114	114	108	114	119
Desvio padrão	[8]	[14]	[14]	[14]	[13]	[16]	[14]	[12]	[15]	[13]	[16]	[17]	[18]

08 – Valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	119	137	133	124	132	126	127	137	129	134	126	125	126
02	109	113	100	129	121	128	125	115	122	136	136	117	115
03	146	154	169	147	143	150	145	143	153	153	157	147	152
04	124	130	122	112	105	104	103	106	112	104	102	100	109
05	131	131	135	155	117	118	126	133	131	131	141	138	136
06	129	112	121	104	109	111	103	105	99	113	103	108	108
Média	126	130	130	129	121	123	122	123	124	129	128	123	124
Desvio padrão	[12]	[16]	[23]	[20]	[14]	[16]	[16]	[17]	[18]	[18]	[22]	[18]	[17]

09 - Valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	124	130	120	129	128	124	129	123	132	132	143	133	136
02	112	110	114	102	106	99	106	105	111	100	107	106	113
03	121	122	125	126	124	132	125	129	125	123	149	135	138
04	118	119	103	112	141	113	113	117	122	134	150	132	131
05	116	121	108	110	103	109	102	105	108	106	118	105	108
06	124	113	122	110	109	121	111	106	108	111	106	110	114
Média	119	119	115	115	119	116	114	114	118	118	129	120	123
Desvio padrão	[5]	[7]	[9]	[10]	[15]	[12]	[11]	[10]	[10]	[14]	[21]	[15]	[13]

10 - Valores individuais da pressão arterial diastólica (mmHg) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	87	91	95	89	102	101	87	89	82	83	82	87	84
02	105	116	103	106	101	105	100	97	97	97	99	95	104
03	103	85	84	83	78	82	88	89	87	91	80	76	73
04	73	66	74	63	61	61	63	72	87	89	81	82	83
05	67	65	59	58	61	63	67	55	56	61	64	57	60
06	68	57	62	55	57	50	50	52	52	55	57	55	56
Média	84	80	80	76	77	77	76	76	77	79	77	75	77
Desvio padrão	[17]	[22]	[18]	[20]	[21]	[23]	[19]	[19]	[18]	[17]	[15]	[16]	[18]

11 - Valores individuais da pressão arterial diastólica (mmHg) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	104	74	99	92	97	98	96	101	99	96	99	92	106
02	85	82	83	81	89	86	95	90	82	80	94	86	84
03	112	108	110	119	112	112	125	126	107	102	105	99	103
04	73	70	73	82	81	77	76	77	74	86	79	95	83
05	85	75	69	69	67	67	73	72	77	73	82	80	86
06	72	64	66	54	59	59	61	59	58	60	59	64	62
Média	89	79	83	83	84	83	88	88	83	83	86	86	87
Desvio padrão	[16]	[15]	[18]	[22]	[19]	[20]	[23]	[24]	[18]	[15]	[17]	[13]	[16]

12 - Valores individuais da pressão arterial diastólica (mmHg) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	100	91	88	92	90	88	89	94	94	89	101	98	97
02	81	97	68	72	74	73	70	71	77	76	75	75	107
03	84	89	92	91	90	91	87	86	79	85	102	95	98
04	78	64	61	65	53	72	69	71	73	85	80	82	81
05	83	57	69	73	68	71	68	69	66	68	75	70	70
06	87	64	70	59	58	66	63	62	64	64	66	66	67
Média	86	77	75	75	72	77	74	76	76	78	83	81	87
Desvio Padrão	[8]	[17]	[12]	[14]	[16]	[10]	[11]	[12]	[11]	[10]	[15]	[13]	[16]

13 - Valores individuais da pressão arterial média (mmHg) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	103	103	107	106	112	107	101	102	97	114	96	102	98
02	87	124	121	122	121	123	120	117	117	116	119	115	126
03	109	91	94	94	91	86	95	97	92	103	89	95	92
04	92	92	85	91	82	85	89	90	95	64	62	64	63
05	93	89	82	83	84	88	96	90	84	87	84	79	81
06	94	89	90	87	83	82	79	78	77	77	80	78	82
Média	96	98	97	97	96	95	97	96	94	94	88	89	90
Desvio padrão	[8]	[14]	[15]	[14]	[17]	[16]	[14]	[13]	[14]	[21]	[19]	[19]	[21]

14 - Valores individuais da pressão arterial média (mmHg) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	113	111	122	109	115	110	113	125	116	116	113	111	88
02	97	101	93	103	107	106	99	105	103	107	104	102	102
03	128	134	136	136	130	133	137	134	131	132	133	121	127
04	100	101	96	101	94	93	93	93	97	99	94	91	98
05	105	100	97	100	91	91	98	100	101	100	110	106	108
06	101	85	88	81	83	82	81	80	78	84	81	90	85
Média	107	105	105	105	103	103	104	106	104	106	106	104	101
Desvio padrão	[12	±16	±19	±18	±17	±18	±19	±20	±18	±16	±18	±12	±15

15 - Valores individuais da pressão arterial média (mmHg) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	111	110	106	113	110	108	112	110	114	115	125	117	117
02	95	100	96	88	88	86	88	90	93	90	92	90	109
03	104	108	109	110	108	111	105	108	103	105	124	118	120
04	95	93	81	85	93	93	93	93	99	114	113	109	108
05	100	87	87	92	85	89	85	85	86	90	96	87	87
06	106	93	98	89	88	101	88	89	88	90	89	90	93
Média	102	99	96	96	95	98	95	96	97	101	107	102	106
Desvio padrão	[6]	[9]	[11]	[12]	[11]	[10]	[11]	[11]	[10]	[12]	[16]	[14]	[13]

16 - Valores individuais da temperatura retal (°C) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	39,1	38,4	38,3	38,5	38,6	38,6	38,8	38,7	38,5	38,6	38,6	38,7	38,8
02	38,3	38,6	38,7	38,8	38,8	38,9	38,8	38,8	38,7	38,6	38,5	38,5	38,4
03	38,0	38,0	38,5	38,5	38,4	38,5	38,4	38,6	38,7	38,8	38,8	38,8	39,0
04	38,4	38,8	39,2	39,2	39,4	39,1	39,4	39,5	39,5	39,5	39,7	39,7	39,4
05	39,3	38,9	39,0	39,0	38,9	39,0	39,0	39,5	39,7	39,7	39,7	39,7	39,4
06	38,4	38,8	39,2	38,9	39,0	39,2	39,4	39,1	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2
Média	38,6	38,6	38,8	38,8	38,9	38,9	39,0	39,0	39,1	39,1	39,1	39,1	39,0
Desvio Padrão	[0,5]	[0,3]	[0,4]	[0,3]	[0,3]	[0,3]	[0,4]	[0,4]	[0,5]	[0,5]	[0,5]	[0,5]	[0,4]

17 - Valores individuais da temperatura retal (°C) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	39,4	38,5	38,7	38,8	39,0	39,0	39,0	38,8	38,8	38,9	38,8	38,9	39,1
02	38,8	38,2	38,4	38,2	38,5	38,5	38,6	38,6	38,8	38,7	38,6	38,6	38,6
03	37,0	38,3	38,6	38,9	39,0	39,0	38,8	38,8	39,1	39,2	39,3	39,2	39,3
04	39,2	39,0	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,4	39,4	39,2	39,2	39,4
05	38,6	39,2	39,5	39,5	39,5	39,4	39,4	39,6	39,5	39,5	39,5	39,5	39,5
06	39,4	39,5	39,5	39,4	39,5	39,3	39,4	39,3	39,3	39,3	39,3	39,2	39,3
Média	38,7	38,8	39,0	39,0	39,1	39,1	39,1	39,1	39,2	39,2	39,1	39,1	39,2
Desvio Padrão	[0,9]	[0,5]	[0,5]	[0,5]	[0,4]	[0,3]	[0,3]	[0,4]	[0,3]	[0,3]	[0,3]	[0,3]	[0,3]

18 - Valores individuais da temperatura retal (°C) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	38,3	38,1	38,2	38,2	38,0	38,2	38,0	38,1	38,2	39,0	38,2	38,4	38,4
02	37,1	38,0	38,2	38,4	38,6	38,7	38,8	38,9	39,1	39,2	39,3	39,3	38,8
03	38,2	38,7	38,8	38,8	38,9	39,0	39,2	39,4	39,3	39,4	39,4	39,4	39,4
04	39,8	39,8	39,5	39,2	39,5	39,5	39,6	39,5	39,4	39,3	39,5	39,4	39,6
05	38,2	39,0	39,2	38,8	39,1	38,9	38,6	39,1	38,7	38,7	38,8	38,8	38,6
06	39,2	38,6	39,0	39,1	39,0	38,9	39,0	38,9	38,9	39,1	39,0	38,9	38,8
Média	38,5	38,7	38,8	38,8	38,9	38,9	38,9	39,0	38,9	39,1	39,0	39,0	38,9
Desvio Padrão	±0,9	±0,7	±0,5	±0,4	±0,5	±0,4	±0,5	±0,5	±0,5	±0,4	±0,2	±0,5	±0,5

19 - Valores individuais do pH arterial (unidades) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	7,54	7,54	7,49	7,49	7,47			7,45	7,47	7,46	7,47	7,46	7,45
02	7,48	7,46	7,47	7,48	7,49	7,49	7,51	7,50	7,45	7,49	7,47	7,51	7,50
03	7,50	7,48	7,49	7,49	7,48	7,47	7,50	7,48	7,47	7,47	7,47	7,47	7,46
04	7,50	7,45	7,47	7,47	7,47	7,48	7,46	7,46	7,47	7,48	7,49	7,44	7,46
05	7,49	7,47	7,48	7,48	7,45	7,41	7,49	7,49	7,49	7,45	7,45	7,45	7,46
06	7,44	7,47	7,47	7,47	7,47	7,47	7,47	7,47	7,49	7,47	7,47	7,46	7,46
Média	7,49	7,49	7,48	7,48	7,47	7,46	7,49	7,47	7,48	7,47	7,47	7,47	7,47
Desvio													
Padrão	[0,04]	[0,03]	[0,01]	[0,01]	[0,01]	[0,03]	[0,02]	[0,02]	[0,01]	[0,01]	[0,01]	[0,02]	[0,02]

20 - Valores individuais do pH arterial (unidades) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	7,476	7,477	7,471	7,472	7,477	7,433	7,447	7,448	7,468	7,450	7,462	7,457	7,448
02	7,479	7,497	7,482	7,469	7,471	7,468	7,457	7,465	7,460	7,464	7,456	7,460	7,473
03	7,455	7,448	7,464	7,467	7,481	7,461	7,477	7,476	7,486	7,478	7,482	7,503	7,486
04	7,461	7,459	7,457	7,455	7,462	7,464	7,466	7,453	7,474	7,478	7,478	7,485	7,474
05	7,471	7,441	7,442	7,453	7,430	7,497	7,427	7,415	7,439	7,449	7,345	7,415	7,428
06	7,492	7,489	7,491	7,483	7,475	7,463	7,461	7,479	7,443	7,435	7,450	7,461	7,476
Média	7,472	7,469	7,468	7,467	7,466	7,464	7,456	7,456	7,462	7,459	7,446	7,464	7,464
Desvio													
Padrão	±0,013	±0,023	±0,018	±0,011	±0,019	±0,020	±0,017	±0,024	±0,018	±0,017	±0,051	±0,030	±0,022

21 - Valores individuais do pH arterial (unidades) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	7,475	7,450	7,444	7,453	7,459	7,470	7,470	7,471	7,474	7,472	7,462	7,479	7,472
02	7,447	7,456	7,452	7,478	7,484	7,483	7,479	7,477	7,469	7,486	7,490	7,485	7,494
03	7,462	7,488	7,451	7,446	7,454	7,452	7,458	7,462	7,462	7,461	7,473		7,471
04	7,469	7,477	7,493	7,492	7,479	7,479	7,461	7,471	7,467	7,341	7,484	7,479	7,470
05	7,505	7,499	7,488	7,402	7,468	7,471	7,474	7,485	7,497	7,422	7,493	7,481	7,491
06	7,321	7,441	7,435	7,459	7,462	7,470	7,435	7,466	7,470	7,463	7,458	7,461	7,480
Média	7,447	7,469	7,461	7,455	7,468	7,471	7,463	7,472	7,473	7,441	7,477	7,477	7,480
Desvio													
Padrão	±0,064	±0,023	±0,024	±0,031	±0,012	±0,011	±0,016	±0,008	±0,012	±0,053	±0,015	±0,009	±0,011

22 - Valores individuais da pressão parcial CO<sub>2</sub> - PaCO<sub>2</sub> (mmHg) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	27,0	6,6	31,5	15,2	22,2			34,1	28,2	26,6	30,5	27,3	25,7
02	33,9	31,6	34,5	33,6	32,9	35,6	36,1	35,7	35,9	35,8	37,2	35,8	36,9
03	35,7	37,0	33,2	30,4	36,4	32,9	22,1	35,3	39,2	33,4	38,0	38,4	39,1
04	30,9	34,7	36,2	35,4	36,0	34,3	34,0	34,3	35,5	33,5	33,5	35,3	33,7
05	34,3	36,4	35,0	32,4	37,2	44,3	33,8	34,5	33,3	38,5	34,4	34,5	33,5
06	35,9	33,2	38,9	37,2	32,5	37,0	35,5	33,4	33,2	37,7	36,0	36,2	38,2
Média	33,0	29,9	34,9	30,7	32,9	36,8	32,3	34,6	34,2	34,3	34,9	34,6	34,5
Desvio Padrão	±3,4	±11,6	±2,5	±7,9	±5,6	±4,4	±5,8	±0,8	±3,7	±4,3	±2,7	±3,8	±4,9

23 - Valores individuais da pressão parcial CO<sub>2</sub> - PaCO<sub>2</sub> (mmHg) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	35,5	37,3	36,0	37,5	37,3	40,1	38,9	38,6	38,8	40,3	37,1	37,6	39,9
02	38,3	35,1	35,7	38,1	37,5	34,5	36,9	34,8	37,3	34,9	36,8	36,2	36,9
03	27,7	30,9	32,8	35,2	31,9	35,7	36,5	31,2	18,0	34,5	37,0	33,6	35,6
04	32,8	31,3	33,4	34,3	33,5	33,7	33,7	33,6	31,2	32,4	31,5	32,2	33,1
05	33,4	34,5	38,1	36,8	37,4	29,4	38,1	38,7	36,3	33,7	48,9	37,0	35,0
06	37,1	36,5	36,8	33,8	37,0	37,4	36,5	30,3	34,6	35,7	35,3	34,3	28,8
Média	34,1	34,3	35,5	36,0	35,8	35,1	36,8	34,5	32,7	35,3	37,8	35,2	34,9
Desvio Padrão	±3,8	±2,6	±2,0	±1,8	±2,4	±3,6	±1,8	±3,6	±7,7	±2,7	±5,9	±2,1	±3,7

24 - Valores individuais da pressão parcial CO<sub>2</sub> - PaCO<sub>2</sub> (mmHg) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	28,9	17,0	31,1	19,0	20,1	30,0	16,2	28,0	27,9	25,6	22,5	21,1	19,4
02	22,4	26,1	19,8	31,2	18,9	31,0	30,4	27,7	31,2	26,2	25,5	29,1	32,3
03	38,3	31,0	36,0	33,7	33,1	31,8	33,8	35,4	35,9	37,1	34,8		34,4
04	27,4	28,7	29,6	29,4	30,3	30,8	29,4	31,1	28,4	48,7	27,7	34,3	30,8
05	32,2	28,9	22,9	44,0	35,3	26,8	32,6	30,3	33,6	40,9	34,9	34,3	32,5
06	26,9	33,4	34,5	32,5	32,3	33,4	37,9	34,2	34,4	34,8	33,0	33,5	35,4
Média	29,4	27,5	29,0	31,6	28,3	30,6	30,1	31,1	31,9	35,6	29,7	30,5	30,8
Desvio Padrão	±5,4	±5,7	±6,4	±8,0	±7,0	±2,2	±7,4	±3,2	±3,3	±8,8	±5,2	±5,7	±5,8

25 - Valores individuais da pressão parcial de O<sub>2</sub> - PaO<sub>2</sub> (mmHg) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	58,8	101,2	86,1	82,5	90,2			83,3	76,8	76,3	77,8	75,7	75,0
02	79,5	92,7	86,9	89,9	90,5	97,5	86,2	89,4	95,8	88,7	87,0	91,2	94,2
03	67,8	93,7	90,5	84,4	89,6	90,1	74,8	90,4	91,9	92,6	83,3	87,0	89,3
04	76,2	97,6	88,5	93,3	100,9	97,3	97,5	97,6	97,1	93,0	97,3	94,4	96,7
05	78,8	93,8	102,8	104,0	98,3	94,4	89,5	95,8	92,0	81,4	95,8	97,9	98,0
06	80,5	102,2	98,1	98,6	96,6	99,1	104,7	99,5	98,8	98,6	102,9	98,4	103,9
Média	73,6	96,9	92,2	92,1	94,4	95,7	90,5	92,7	92,1	88,4	90,7	90,8	92,9
Desvio Padrão	±8,6	±4,1	±6,8	±8,3	±4,9	±3,5	±11,4	±6,1	±8,0	±8,2	±9,5	±8,5	±10,0

26 - Valores individuais da pressão parcial de O<sub>2</sub> - PaO<sub>2</sub> (mmHg) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	74,8	84,6	82,7	87,7	89,8	82,8	84,5	86,3	88,8	84,5	90,9	88,7	89,2
02	69,8	92,6	90,5	88,2	88,2	89,3	88,2	87,8	86,3	110,7	79,4	81,3	87,0
03	89,2	96,4	87,8	92,9	83,4	86,2	87,6	86,2	83,4	92,9	87,8	96,4	89,2
04	86,9	99,9	93,1	90,6	95,6	92,1	92,7	92,4	91,2	94,5	93,4	90,8	94,2
05	75,1	88,1	93,7	93,8	96,5	110,2	93,6	91,6	95,4	94,0	100,1	99,3	109,0
06	90,0	97,0	97,1	101,0	98,1	95,4	99,4	106,2	100,3	103,2	100,1	102,3	105,1
Média	81,0	93,1	90,8	92,4	91,9	92,7	91,0	91,8	90,9	96,6	92,0	93,1	95,6
Desvio Padrão	±8,7	±5,8	±5,1	±4,9	±5,7	±9,7	±5,3	±7,6	±6,2	±9,1	±7,9	±7,7	±9,2

27 - Valores individuais da pressão parcial de O<sub>2</sub> - PaO<sub>2</sub> (mmHg) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	75,3	98,9	85,2	94,3	90,7	90,3	99,9	84,9	90,2	82,8	91,5	89,2	96,8
02	87,9	86,4	92,4	84,6	88,3	80,1	80,9	91,9	80,4	83,9	82,3	77,3	63,3
03	73,9	88,0	89,1	83,9	85,7	87,6	86,1	85,6	88,3	87,2	97,7		88,8
04	82,2	101,0	97,7	97,6	98,9	101,2	97,0	98,9	100,0	84,0	104,8	97,5	99,8
05	82,9	103,3	107,6	91,6	99,4	100,9	100,1	106,7	86,5	76,9	87,5	87,4	92,3
06	95,0	91,3	98,0	102,2	98,5	92,1	98,1	97,7	98,6	97,3	100,3	97,6	96,7
Média	82,9	94,8	95,0	92,4	93,6	92,0	93,7	94,3	90,7	85,4	94,0	89,8	89,6
Desvio Padrão	±7,9	±7,2	±7,9	±7,2	±6,1	±8,1	±8,1	±8,4	±7,5	±6,8	±8,4	±8,4	±13,5

28 - Valores individuais do  $\text{HCO}_3^-$  arterial (mmol/L) Bupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	22,6	5,4	23,2	11,2	15,7			22,9	19,8	18,2	21,5	18,8	17,4
02	24,3	21,8	24,5	24,2	24,2	25,9	27,8	27,1	27,0	26,1	26,2	27,5	28,0
03	27,4	26,5	24,3	22,2	26,1	23,3	16,5	25,2	27,4	23,4	26,6	27,0	26,9
04	23,6	23,1	25,4	24,9	25,1	24,4	23,3	23,4	24,6	24,0	24,2	22,7	23,1
05	25,0	25,3	25,2	23,4	24,9	26,9	24,6	25,0	24,5	25,5	23,0	23,2	23,1
06	21,6	25,2	27,2	26,3	22,9	25,8	24,7	23,2	24,2	26,1	25,3	24,8	26,4
Média	24,1	21,2	25,0	22,0	23,2	25,3	23,4	24,5	24,6	23,9	24,5	24,0	24,2
Desvio padrão	±2,0	±7,9	±1,3	±5,5	±3,8	±1,4	±4,2	±1,6	±2,7	±3,0	±2,0	±3,2	±3,9

29 - Valores individuais do  $\text{HCO}_3^-$  arterial (mmol/L) Levobupivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	25,2	26,6	25,3	26,4	26,6	25,7	25,8	25,7	24,1	26,9	25,6	25,5	26,5
02	27,4	26,3	25,8	26,7	26,4	24,2	25,2	24,1	25,6	24,2	25,0	24,8	26,1
03	19,9	20,7	22,7	24,5	23,0	24,4	26,0	22,2	13,1	24,6	26,6	25,4	25,8
04	22,4	21,3	22,6	23,1	23,0	23,2	23,3	22,6	22,0	23,0	22,4	23,3	23,2
05	23,5	22,7	24,9	24,6	23,7	21,9	24,0	23,7	23,5	22,4	25,5	22,7	22,1
06	27,2	26,6	26,9	24,3	26,1	25,7	24,9	21,6	22,7	23,0	23,5	23,4	20,4
Média	24,3	24,0	24,7	24,9	24,8	24,2	24,9	23,3	21,8	24,0	24,8	24,2	24,0
Desvio padrão	±2,9	±2,8	±1,7	±1,4	±1,7	±1,5	±1,0	±1,5	±4,5	±1,6	±1,5	±1,2	±2,5

30 - Valores individuais do  $\text{HCO}_3^-$  arterial (mmol/L) Ropivacaína.

Animal	T0	T10	T20	T30	T40	T50	T60	T70	T80	T90	T100	T110	T120
01	20,6	11,4	20,6	12,9	13,8	21,1	11,5	19,8	19,8	18,1	15,5	21,1	13,7
02	14,9	17,6	13,3	22,2	13,6	22,4	21,8	19,7	21,9	19,1	18,8	21,3	24,3
03	26,5	22,7	24,1	22,3	22,3	21,3	23,0	24,2	24,6	25,3	24,5		24,1
04	19,0	20,3	21,7	21,6	21,5	21,9	20,0	21,7	19,7	25,1	19,9	24,4	21,5
05	24,6	21,7	22,9	26,3	24,6	18,8	23,1	22,5	25,0	25,7	25,7	24,7	23,9
06	13,3	21,9	22,3	22,1	22,2	23,5	24,5	23,7	24,1	23,9	22,5	23,0	25,3
Média	19,8	19,3	20,8	21,2	19,7	21,5	20,7	21,9	22,5	22,9	21,2	22,9	22,1
Desvio padrão	±5,2	±4,3	±3,9	±4,4	±4,7	±1,6	±4,7	±1,9	±2,4	±3,4	±3,8	±1,7	±4,3

31 – Valores individuais do período de bloqueio motor (minutos) para bupivacaína.

Animal	Tempo
--------	-------

01	120
02	210
03	80
04	90
05	170
06	200
Média	145

32 – Valores individuais do período de bloqueio motor (minutos) para levobupivacaína.

Animal	Tempo
01	100
02	80
03	120
04	80
05	180
06	130
Média	115,0

33 – Valores individuais do período de bloqueio motor (minutos) para ropivacaína.

Animal	Tempo
01	120
02	110
03	70
04	90
05	120
06	120
Média	105,0

34 – Valores individuais do período de bloqueio sensitivo (minutos) para bupivacaína.

Animal	Tempo
01	210
02	250
03	90
04	220
05	230
06	230
Mediana	225

35 – Valores individuais do período de bloqueio sensitivo (minutos) para levobupivacaína.

Animal	Tempo
01	100
02	110
03	230
04	100
05	220
06	200
Mediana	155

36 – Valores individuais do período de bloqueio sensitivo (minutos) para ropivacaína.

Animal	Tempo
01	130
02	140
03	70
04	110
05	150
06	160
Mediana	135

37 – Valores individuais da extensão do bloqueio sensitivo e do período de regressão do bloqueio sensitivo (minutos) para bupivacaína.

Nível	Tempo (min.)
L4	50
L2	70
L1	100
T13	60
T10	50
T9	50
Média	63

38 – Valores individuais da extensão do bloqueio sensitivo e do período de regressão do bloqueio sensitivo (minutos) para levobupivacaína.

Nível	Tempo (min.)
L5	10
L4	50
L1	30
T 13	80
T11	30
T11	60
Média	43

39 – Valores individuais da extensão do bloqueio sensitivo e do período de regressão do bloqueio sensitivo (minutos) para ropivacaína.

Nível	tempo (min.)
L4	10
L3	90
L2	60
L2	60
T11	50
T10	60
Média	55

40 – Valores individuais do período de recuperação (minutos) para bupivacaína.

Animal	Tempo (min.)
1	150
2	40
3	40
4	170
5	90
6	30
Média	86,7

41 – Valores individuais do período de recuperação (minutos) para levopivacaína.

Animal	Tempo (min.)
1	30
2	40
3	110
4	40
5	80
6	100
Média	66,7

41 – Valores individuais do período de recuperação (minutos) para ropivacaína.

Animal	Tempo (min.)
1	30
2	30
3	20
4	70
5	50
6	30
Média	38,3