

TÍTULO:

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA ROPIVACAÍNA SOBRE A REATIVIDADE VASCULAR EM ARTÉRIA MESENTÉRICA DE RATO

ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF ROPIVACAINE ON VASCULAR REACTIVITY IN RAT MESENTERIC ARTERY

RESUMO

Introdução: A ropivacaína é um anestésico local de longa duração de ação, introduzido mais recentemente em medicina, mas ainda não disponível para uso odontológico em tubetes. Estudos clínicos e com animais confirmam que a ropivacaína é um anestésico local eficaz e que possui um efeito vasoconstritor intrínseco.

Objetivo: Avaliar os efeitos da ropivacaína sobre a reatividade vascular em artéria mesentérica isolada de rato, comparar esse efeito ao da lidocaína e avaliar o possível envolvimento do endotélio vascular na resposta induzida pela ropivacaína em anel de artéria mesentérica isolada de rato.

Material e método: Foram utilizados 12 ratos Wistar machos (250 – 300 g). Os animais foram eutanasiados e através de uma incisão no abdome do animal, foi retirada a artéria mesentérica. Desta artéria foram obtidos anéis (1-2 mm) que foram mantidos em cubas contendo 10 mL de solução nutritiva de Tyrode mantida a 37°C e gaseificada com carbogênio. Para o registro das contrações isométricas, cada anel foi suspenso, por linhas de algodão, a um transdutor de força conectado a um sistema de aquisição.

Resultado: Tanto a lidocaína como a ropivacaína não apresentam efeito vasoconstritor quando adicionadas a cuba no tônus basal dos anéis com endotélio funcional. Da mesma maneira elas foram capazes de induzir relaxamentos dependentes da concentração em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato com endotélio funcional e pré-contráídos com fenilefrina ($E_{\text{máx}} = 31,7 \pm 3,3\%$ e $69 \pm 8\%$; respectivamente; $n = 6$). As respostas vasorelaxantes para a lidocaína e ropivacaína em anéis sem o endotélio funcional ($E_{\text{max}} = 28,7 \pm 1,3\%$; $n = 7$ e $E_{\text{max}} = 58,8 \pm 5,9\%$; $n = 6$, respectivamente) não foram significativamente diferentes daquelas obtidas na condição onde os anéis estavam com endotélio funcional. Tanto a lidocaína como a ropivacaína foram capazes de induzir vasorelaxamento ($E_{\text{max}} = 29 \pm 3\%$; $n = 7$ e $21,2 \pm 5,1\%$; $n = 7$, respectivamente) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato sem endotélio funcional, porém, pré-contráídos com solução despolarizante de Tyrode (KCl a 80 mM).

Conclusão: A ropivacaína produz efeito vasorelaxante, em artéria mesentérica superior de rato, sendo este independente da participação do endotélio e possivelmente através da abertura de canais para K^+ na célula muscular lisa vascular.

Descritores: Anestesia; lidocaína; endotélio.

ABSTRACT

Introduction: Ropivacaine is a local anesthetic of long duration of action, more recently introduced in medicine, however is not available for dental use in tubes yet. Clinical and animal studies have confirmed that bupivacaine is an effective anesthetic that also has an intrinsic vasoconstrictor effect. Objective: To evaluate the effects of ropivacaine on vascular reactivity in isolated rat mesenteric artery, compare this to the

effect of lidocaine and evaluate the possible involvement of the vascular endothelium induced by ropivacaine in isolated rat mesenteric artery ring response.

Material and Methods: It was used 12 male Wistar rats (250-300 g). The animals were euthanized and through an incision in the abdomen of the animal, the mesenteric artery was removed. Artery rings (1-2 mm) were obtained by the mesenteric artery, which were kept in vats containing 10 ml of Tyrode's nutrient solution kept at 37 ° C and gassed with carbogen. For the recording of isometric contractions, each ring was suspended by cotton lines to a force transducer connected to a data acquisition system.

Results: Both lidocaine and ropivacaine have no vasoconstrictor effect when added to a vat in the basal tone of the rings with functional endothelium. In the same way they were able to induce relaxation in a concentration-dependent proportion in isolated superior mesenteric artery of rat and with functional endothelium rings pre contracted with phenylephrine ($E_{max} = 31.7 \% \pm 3.3$ and $69 \pm 8 \%$, respectively ; $n = 6$). The vasorelaxation responses for lidocaine and ropivacaine rings without functional endothelium ($E_{max} = 28.7 \pm 1.3 \%$, $n = 7$ $E_{max} = 58.8 \pm 5.9 \%$, $n = 6$, respectively) were not significantly different of those obtained under the condition where the rings with functional endothelium were. Both lidocaine and ropivacaine were able to induce vasorelaxation ($E_{max} = 29 \pm 3 \%$, $n = 7$ and $21.2 \pm 5.1 \%$, $n = 7$, respectively) in the superior mesenteric artery rings isolated rat without functional endothelium however, pre contracted with depolarizing Tyrode solution (80 mM KCl).

Conclusion: Ropivacaine produces vasorelaxant effect in rat superior mesenteric artery, which is independent of the participation of the endothelium and possibly by opening channels for K⁺ in vascular smooth muscle cell.

Descriptor : Anesthesia; lidocaine; endothelium.

INTRODUÇÃO

A primeira anestesia foi relatada por volta de 1844, com óxido nitroso e com finalidade exodôntica. A anestesia local surgiu em setembro de 1884 com o uso da cocaína, por Carl Köller, um oftalmologista de Viena.¹

Visto os diversos relatos de toxicidade com a cocaína, a farmacologia evoluiu até que foi desenvolvido o primeiro anestésico local, a procaína no ano de 1899.¹

Os anestésicos locais são classificados de acordo com sua estrutura química em éster ou amida. Os que têm maior aplicação clínica são os anestésicos do tipo amida, compreendidos pela mepivacaína, lidocaína, articaína, bupivacaína e ropivacaína.² Assim, a ropivacaína promete ser um grande anestésico na indústria farmacêutica por apresentar baixa toxicidade e ser de longa duração.^{3,4} É um anestésico local de longa duração de ação, introduzido mais recentemente em medicina, mas ainda não disponível para uso odontológico em tubetes. Alguns poucos trabalhos avaliaram a eficácia anestésica da ropivacaína em técnica de bloqueio e infiltração, em odontologia.^{5,6,7,8} Experimentações *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado ser a ropivacaína menos neurotóxica e cardiotoxica que a bupivacaína devido à sua forma levógira de amino-amida.^{3,4} Liga-se 94% às proteínas plasmáticas e possui alta lipossolubilidade.⁹

Estudos clínicos e com animais confirmam que a ropivacaína é um anestésico local eficaz e que possui um efeito vasoconstritor intrínseco. Pesquisadores descreveram que ela reduz o fluxo sanguíneo capilar cutâneo de porcos quando administrada por via subcutânea.¹⁰ Outros estudos experimentais mostraram que este anestésico promove contração das arteríolas cerebrais de cães e reduz significativamente o fluxo sanguíneo em nervos periféricos de ratos.^{11,12} Contudo os estudos envolvendo suas propriedades

farmacocinéticas são bastante divergentes, sobretudo aqueles que enveredam na sua vasoconstrição intrínseca, sua propriedade mais relevante.^{11, 13}

Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da ropivacaína sobre a reatividade vascular em artéria mesentérica isolada de rato, comparar esse efeito ao da lidocaína e avaliar o possível envolvimento do endotélio vascular na resposta induzida pela ropivacaína em anel de artéria mesentérica isolada de rato.

MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo CEPA - Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe sob o protocolo de número 83/2011.

Animais

Foram utilizados 12 ratos Wistar machos normotensos (*Rattus norvegicus*), jovens adultos (2 meses) pesando entre 250 e 300g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe, e mantidos no biotério setorial da Universidade Federal de Sergipe sob condição controlada de temperatura e ciclo claro-escuro de 12 horas (6 - 18 horas), tendo livre acesso à alimentação e água.

Drogas

Durante a realização dos experimentos, foram utilizadas as seguintes drogas: ropivacaína (Cristália), lidocaína (Cristália), fenilefrina (FEN), acetilcolina (Ach) e tiopental. Para a preparação das soluções estoques, todas as drogas foram dissolvidas em água destilada, mantidas a 0° C e, quando necessário, elas foram diluídas em solução de Tyrode para concentrações desejadas.

Caracterização dos efeitos da Ropivacaína sobre a reatividade vascular em artéria mesentérica de rato

Preparação das artérias

Os ratos foram sacrificados por dessangramento sob anestesia com tiopental e através de uma incisão no abdome do animal, foi então retirada a artéria mesentérica superior. De cada segmento arterial obteve-se até quatro anéis (1 - 2 mm) livres de tecido conjuntivo e adiposo. Os anéis de artéria foram mantidos em cubas contendo 10 mL de solução nutritiva de Tyrode (concentração em mM: NaCl, 158.3; KCl, 4.0; CaCl₂, 2.0; MgCl₂, 1.05; NaH₂PO₄, 0.42; NaHCO₃, 10.0 e glucose, 5.6), a 37° C e gaseificada com uma mistura carbogênica (95% de O₂ e 5% de CO₂). Os anéis ficaram suspensos por linhas de algodão fixadas a um transdutor de força acoplado a um sistema de aquisição (Biodata, BIOMED) para o registro das contrações isométricas. Cada anel foi então submetido a uma tensão constante de 0,75 g por um período de no mínimo 60 min. Durante este tempo, a solução nutritiva foi trocada a cada 15 minutos para prevenir a interferência de metabólitos. Os anéis sem endotélio foram obtidos mecanicamente através do atrito entre as paredes internas do vaso com o auxílio de uma haste de aço.

A presença ou ausência do endotélio funcional foi verificada pela habilidade, medida em percentagem (%), da ACh (1 µM) em relaxar os anéis pré-contraídos com 1 µM de fenilefrina. Foram então considerados com endotélio funcional, os anéis que apresentarem relaxamentos superiores a 75 % sobre a pré-contracção com fenilefrina. Já os anéis com relaxamentos inferiores a 10 %, foram considerados sem endotélio funcional. Anéis com relaxamentos entre 10 e 75 % foram descartados.

Protocolos experimentais

Avaliação do efeito da ropivacaína e da lidocaína sobre o tônus basal de anéis de artéria mesentérica

Após o período de estabilização e a verificação da presença do endotélio funcional, foram adicionadas cumulativamente à cuba, concentrações crescentes da ropivacaína (10^{-12} – 3×10^{-5} M, $n = 4$) e da lidocaína (10^{-12} – 3×10^{-5} M, $n = 4$) para obtenção de uma curva-resposta.

Avaliação do efeito da ropivacaína e da lidocaína sobre anéis de artéria mesentérica pré-contraídos com fenilefrina

Após o período de estabilização e a verificação da presença do endotélio funcional, os anéis foram pré-contraídos com FEN (1 μ M) e sobre a fase tônica desta contração foram adicionadas separadamente à cuba, concentrações crescentes da ropivacaína (10^{-12} – 3×10^{-5} M, $n = 6$) e da lidocaína (10^{-12} – 3×10^{-5} M, $n = 6$), para obtenção de uma curva concentração-resposta.

Avaliação da participação do endotélio vascular nos efeitos da Ropivacaína e da lidocaína em anel de artéria mesentérica isolada de rato

Para avaliar a participação do endotélio vascular no efeito induzido pela ropivacaína e lidocaína, curvas semelhantes ao protocolo anterior foram obtidas em anéis sem endotélio funcional.

Avaliação da participação dos canais para Ca^{2+} nos efeitos da ropivacaína e da lidocaína em anel de artéria mesentérica isolada de rato

Um possível efeito da ropivacaína e da lidocaína sobre os canais para Ca^{2+} foi investigado construindo curvas concentração-resposta para a ropivacaína (10^{-12} – 3×10^{-5} M, $n = 7$) e a lidocaína (10^{-12} – 3×10^{-5} M, $n = 7$) em anéis sem endotélio e na presença de altas concentrações de K^+ . Neste protocolo experimental a solução de

Tyrode da cuba foi trocada pela solução despolarizante de Tyrode com KCl a 80 mM (KCl 80) e as preparações permaneceram nesta solução até o final do experimento.

Análise estatística

Os valores foram expressos como a média \pm erro padrão da média (e.p.m.). Quando necessário, foram utilizados análise de variância “two-way” (ANOVA) seguida do pós-teste de Bonferroni para avaliar a significância das diferenças entre as médias. Em todos estes procedimentos foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 3.02.

RESULTADOS

Como pode ser observado na **figura 1**, tanto a lidocaína como a ropivacaína não apresentam efeito vasoconstritor quando adicionadas a cuba no tônus basal dos anéis com endotélio funcional.

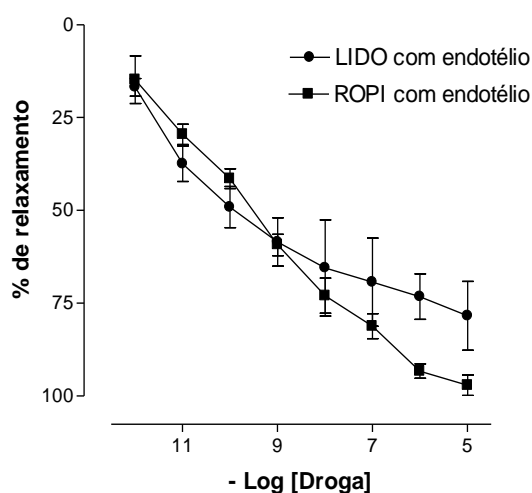


Figura 1: Curvas concentração-resposta para a lidocaína (10^{-12} - 3×10^{-5} M; $n = 4$) e a ropivacaína (10^{-12} - 3×10^{-5} M; $n = 4$) sobre o tônus basal de anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional. Porcentagem de relaxamento considerando o efeito da última concentração 100%. Os valores estão expressos como média \pm E.P.M.

Na **figura 2**, tanto a lidocaína como a ropivacaína foram capazes de induzir relaxamentos dependentes da concentração em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato com endotélio funcional pré-contraídos com fenilefrina ($E_{\text{máx}} = 31,7 \pm 3,3\%$ e $69 \pm 8\%$; respectivamente; $n = 6$). O vasorelaxamento obtido para a ropivacaína foi significativamente maior do que aquele obtido para a lidocaína.

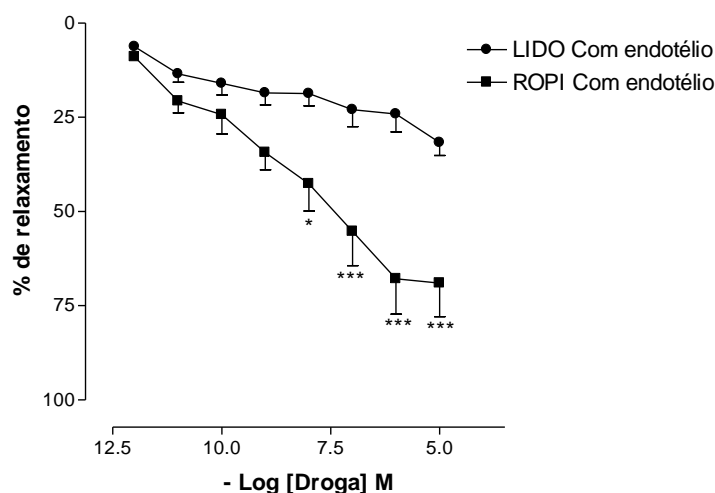


Figura 2 Curvas concentração-resposta para a Lidocaína (10^{-12} - 3×10^{-5} M) e a Ropivacaína (10^{-12} - 3×10^{-5} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, com endotélio funcional ($n = 6$), pré-contraídos com FEN ($1 \mu\text{M}$). Os valores estão expressos como média \pm E.P.M. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias, seguido pelo pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$ vs lidocaína.

Na **figura 3**, as respostas vasorelaxantes para a lidocaína e ropivacaína em anéis sem o endotélio funcional ($E_{\text{max}} = 28,7 \pm 1,3\%$; $n = 7$ e $E_{\text{max}} = 58,8 \pm 5,9\%$; $n = 6$, respectivamente) não foram significativamente diferentes daquelas obtidas na condição onde os anéis estavam com endotélio funcional ($E_{\text{máx}} = 31,7 \pm 3,3\%$ e $69 \pm 8\%$; respectivamente; $n = 6$).

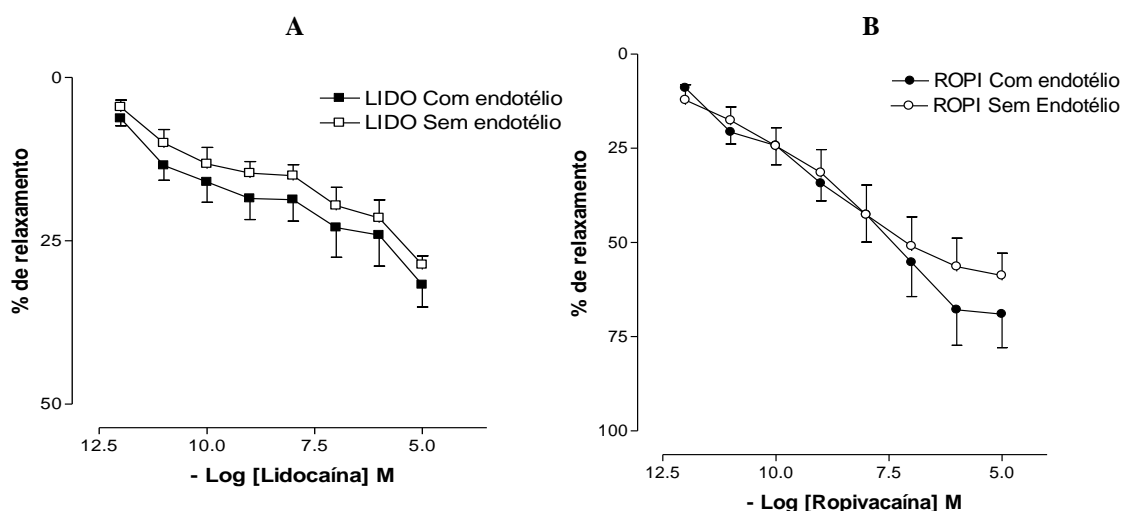


Figura 3 Curvas concentração-resposta em (A) para a Lidocaína (10^{-12} - 3×10^{-5} M; $n = 7$) e em (B) para a Ropivacaína (10^{-12} - 3×10^{-5} M; $n = 6$) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato, sem endotélio funcional, pré-contraídos com FEN ($1 \mu\text{M}$). Os valores estão expressos como média \pm E.P.M.

Na **figura 4**, o efeito vasorelaxante apresentado pela ropivacaína em anéis pré-contraídos com solução despolarizante de Tyrode (KCl a 80 mM), foi significativamente menor quando comparado àquele obtido em anéis sem endotélio funcional pré-contraídos com fenilefrina ($E_{\max} = 21,2 \pm 5,1\%$; $n = 7$ vs $E_{\max} = 58,8 \pm 5,9\%$; $n = 6$). No entanto, o efeito apresentado pela lidocaína foi semelhante nas duas condições ($E_{\max} = 29 \pm 3 \%$; $n = 7$ vs $E_{\max} = 28,7 \pm 1,3\%$; $n = 7$).

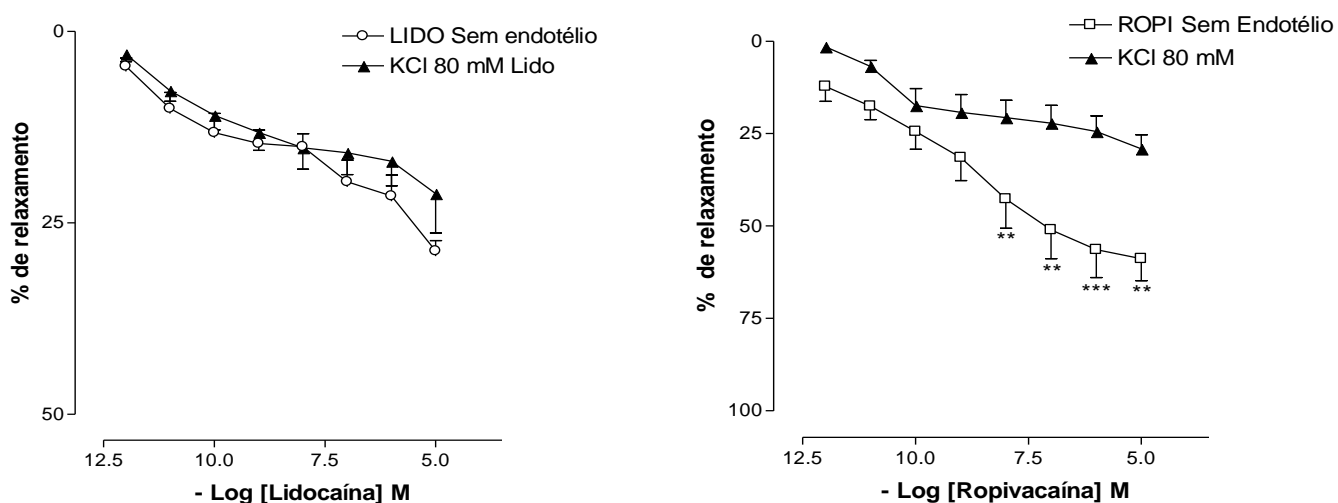


Figura 4 Curvas concentração-resposta para a Lidocaína (10^{-12} - 3×10^{-5} M) e para a Ropivacaína (10^{-12} - 3×10^{-5} M) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato sem endotélio funcional, pré-contraídos com FEN (1 μ M) (n = 7) e com KCl 80 mM (n = 7). Os valores foram expressos como média \pm e.p.m. Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias seguido pelo pós-teste de Bonferroni. ** p < 0,01 e *** p < 0,001 vs lidocaína.

DISCUSSÃO

Diferentemente dos outros anestésicos locais, a ropivacaína parece apresentar um efeito vasoconstritor intrínseco em experimentações *in vivo* e *in vitro*.^{14,15,16,17} Portanto, este trabalho teve como o objetivo avaliar os efeitos vasculares da ropivacaína através de uma abordagem *in vitro* usando preparações de anel de artéria mesentérica superior isolada de rato e comparando os efeitos da lidocaína, um anestésico local padrão usado na odontologia.

Na figura 1 a ropivacaína e o controle (lidocaína) não apresentaram nenhum efeito contrátil nos anéis de artéria mesentérica de rato. Da mesma maneira, num estudo da avaliação do efeito da ropivacaína em anéis de aorta de porco, este anestésico não suscitou qualquer resposta vasoativa nos anéis arteriais com endotélio intacto.¹⁸ Já em outro experimento a ropivacaína produz uma vasoconstrição dependente da concentração em artérias mesentéricas de ratos.¹⁹

Como os anestésicos testados não apresentaram efeito vasoconstritor no tônus basal, foram realizados experimentos para avaliar os efeitos da ropivacaína e lidocaína em anéis pré-contraídos com 1 μ M de fenilefrina. Na figura 2 tanto a lidocaína como a ropivacaína foram capazes de induzir relaxamentos dependentes da concentração em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato com endotélio funcional. E, além disso, este vasorelaxamento obtido para a ropivacaína foi significativamente maior do que aquele obtido para a lidocaína.

Estudos corroboram estes resultados, demonstrando que quando injetados em tecidos moles, todos os anestésicos locais apresentam um efeito vasorelaxante.¹⁶ Em estudo com anéis de aorta de porco, os resultados checaram que a ropivacaína produziu um relaxamento dependente da concentração em anéis de aorta pré-contraídos com fenilefrina e com endotélio intacto.¹⁸

Porém, este resultado diverge de um estudo que aferiu efeitos contrácteis da ropivacaína *in vitro* em leitos mesentéricos arteriolares obtidos a partir de 22 ratos machos adultos. O estudo concluiu que a ropivacaína apresenta um efeito vasoconstritor em artéria mesentérica de rato.¹⁹ As dinâmicas local e sistêmica de determinado anestésico local dependem do sítio de sua administração. Dessa forma, as diferentes aplicações experimentais devem ser consideradas separadamente.²⁰

Estudo com a anestesia bulbar, a ropivacaína apresentou menor amplitude de pulso ocular associada à manutenção da pressão de perfusão ocular e esse motivo reforça a hipótese da vasoconstrição mediada farmacologicamente.²⁰

Sabendo-se que o endotélio é um importante regulador do tônus vascular por liberar fatores relaxantes derivados do endotélio, principalmente o NO e produtos derivados da ativação da ciclooxygenase (COX), tal como prostaciclina, foram realizados experimentos com o objetivo de avaliar a participação do endotélio nesta resposta.^{21,22} Estes experimentos foram então realizados em anéis de artéria sem o endotélio funcional. Na figura 3, as respostas vasorelaxantes para a lidocaína e ropivacaína em anéis sem o endotélio funcional não foram significativamente diferentes daquelas obtidas na condição onde os anéis estavam com endotélio funcional.

Isto sugere que o endotélio não parece ser importante para a expressão desta resposta e uma via muscular pode estar envolvida.

Gherardini et al (1995)¹⁴ sugeriram que a ropivacaína induz vasoconstrição, não havendo diferenças significativas entre os preparativos envolvendo anéis de artéria mamária interna e anéis de artéria radial humanas com e sem endotélio. Da mesma maneira, Lin et al (2007)¹⁸ confirmaram que a ropivacaína induz vasoconstrição na aorta de porco desnudada do endotélio.

As diferenças nos resultados entre o presente estudo e outros podem estar relacionados a diferenças no projeto experimental. A sensibilidade vascular para a ropivacaína pode diferir entre as espécies e a resposta vasoativa da artéria mesentérica para a ropivacaína pode ser diferente do que a observada em outros vasos.^{23,24}

O aumento da concentração externa de K^+ (KCl 80 mM) induz contração do músculo liso através da ativação de canais de cálcio operados por voltagem (VOCCs) e consequente liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. As contrações induzidas por altas concentrações de K^+ são inibidas por bloqueadores de canais para Ca^{2+} ou por remoção de Ca^{2+} do meio externo e são desta forma totalmente dependente do influxo de Ca^{2+} .¹⁶ Este procedimento também impede parcialmente o efluxo de K^+ e atenua relaxamentos mediados por abertura de canais para K^+ .²⁵

Assim, na figura 4 tanto a lidocaína como a ropivacaína foram capazes de induzir vasorelaxamento ($E_{max} = 29 \pm 3 \%$; $n = 7$ e $21,2 \pm 5,1\%$; $n = 7$, respectivamente) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato sem endotélio funcional, porém, pré-contraídos com solução despolarizante de Tyrode (KCl a 80 mM).

Interessantemente, o relaxamento para a lidocaína nesta condição experimental não foi diferente daquele obtido em anéis sem endotélio funcional e pré-contraídos com fenilefrina, já o relaxamento induzido por ropivacaína foi significativamente menor do que aquele observado em anéis pré-contraídos com fenilefrina, o que sugere uma

possível participação dos canais para K^+ no efeito vasorelaxante induzido pela ropivacaína.

Um estudo onde os anéis de aorta de rato foram equilibrados durante 1 h, a uma tensão em repouso de 3 g e após o equilíbrio, todos os anéis foram expostos ao KCl (3×10^{-2} M) para avaliar a capacidade de resposta vasocontrátil global e em seguida adicionou-se as doses crescentes de ropivacaína. O resultado foi então uma resposta bifásica em aortas de rato dependente da concentração. Aferiu-se contração nas concentrações mais baixas (3×10^{-5} a 3×10^{-4} M), seguido pelo abrandamento da contração em concentrações mais elevadas (10^{-3} a 3×10^{-3} M). É difícil de explicar a dependência da concentração do mecanismo subjacente aos efeitos bifásicos de ropivacaína na contração vascular, especialmente o relaxamento em concentrações mais elevadas.²⁶

CONCLUSÃO

Estes resultados demonstram que a ropivacaína produz efeito vasorelaxante, em artéria mesentérica superior de rato, sendo este efeito independente da participação do endotélio e possivelmente através da abertura de canais para K^+ na célula muscular lisa vascular. Assim, a Ropivacaína apresenta um efeito semelhante aos demais anestésicos locais utilizados na clínica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal de Sergipe e à Cristália pela colaboração, base e incentivo à pesquisa.

AUXÍLIOS FINANCEIROS

REFERÊNCIAS

- 1 – Calatayud J, Gonzáles À. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*. 2003; 98(6): 1503-8.
- 2 - Ramacciato JC, Motta RHL, Groppo FC, Volpato MC, Ranali J. Anestésicos locais. *Assoc Paul Cir Dent*. 2007; 61(4): 486-7.
- 3 - Delfino J. Estudo comparativo entre a bupivacaína 0,5% e ropivacaína 0,5% isobáricas na anestesia subaracnóidea para cirurgia ortopédica. *Rev Bras de Anesthesiol*. 1999; 49(3): 160-4.
- 4 - Delfino J. Estudo comparativo entre a ropivacaína 0,5% e 0,75% isobáricas na anestesia subaracnóidea para cirurgia ortopédica. *Rev Bras de Anesthesiol*. 2000; 50(3): 207-11.
- 5 - Kennedy M, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of ropivacaine in maxillary anterior infiltration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 91(4):406-12.
- 6 - Ernberg M, Kopp S. Ropivacaine for dental anesthesia: a dose-finding study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 60(9): 1004-10.
- 7 - Axelsson S, Isacsson G. The efficacy of ropivacaine as a dental local anaesthetic. *Swed Dent J*. 2004; 28(2): 85-91.
- 8- El-Sharrawy E, Yagiela JA. Anesthetic efficacy of different ropivacaine concentrations for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*. 2006; 53(1): 3-7.
- 9- Ramos G, Pereira E, Simonetti MPB, Lemos Neto SP, Mendonça M, Neto JRP. Alcalinização da ropivacaína 0,75% para bloqueio peridural. *Rev Bras de Anesthesiol*. 2000; 50(6): 442-9.

- 10 - Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC. Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology*. 1989; 71(1): 69-74.
- 11 - Iida H, Ohata H, Iida M, Nagase K, Uchida M, Dohi S. The differential effects of stereoisomers of ropivacaine and bupivacaine on cerebral pial arterioles in dogs. *Anesth Analg*. 2001; 93(6): 1552-6.
- 12 - Bouaziz H, Iohom G, Estebe JP, Campana WM, Myers RR. Effects of levobupivacaine and ropivacaine on rat sciatic nerve blood flow. *Br J Anaesth*. 2005 Nov; 95(5): 696-700.
- 13 - Malamed SF. Local anesthesia. *J Calif Dent Assoc*. 1998 Sep; 26(9): 657-60.
- 14 - Gherardini G, Samuelson U, Aberg JJB, Sjostrand N. Comparison of vascular effects of ropivacaine and lidocaine on isolated rings of human arteries. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995 Aug; 39(6): 765-8.
- 15 - Nakamura K, Toda H, Kakuyama M, Nishiwada M, Yamamoto M, Hatano Y, Mori K. Direct vascular effect of ropivacaine in femoral artery and vein of the dog. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993 Apr; 37(3): 269-73.
- 16 - Simonetti MPB. Ropivacaína: estado atual e perspectivas futuras. *Rev Bras Anesthesiol*. 1995; 45(2): 131-140.
- 17 - Simonetti MPB. Anestesia peridural para cesariana: estudo comparativo entre Bupivacaína Racêmica (S50-R50) e Bupivacaína com excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,5% associadas ao Sufentanil. *Rev Bras de Anesthesiol*. 2009; 59(3): 261-72.
- 18 - Lin PL, Huan, HH, Fan SZ, Tsai MC, Lin CH, Huang CH. Effect of ropivacaine on endothelium-dependent phenylephrine-induced contraction in guinea pig aorta. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Nov; 51(10): 1388-93.

- 19 - Timponi CF, Oliveira NE, Arruda RM, Meyrelles SS, VasquezEC. Effects of the local anaesthetic ropivacaine on vascular reactivity in the mouse perfused mesenteric arteries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 May; 98(5): 518-20.
- 20 - Govêia CS, Magalhães E. Ropivacaine in Peribulbar Anesthesia Vasoconstrictive Properties. *Rev Bras Anesthesiologia*. 2010; 60(5): 495-512.
- 21 - Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991; 43(2): 109-42.
- 22 - Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 Nov; 288(5789): 373-6.
- 23 - Adegunloye BI, Sofola OA. Differential responses of rat aorta and mesenteric artery to norepinephrine and serotonin in vitro. *Pharmacology*. 1997 Jul; 55(1): 25-31.
- 24 - Low AM, Kotecha N, Neild TO, Kwan CY, Daniel EE. Relative contributions of extracellular Ca^{2+} and Ca^{2+} stores to smooth muscle contraction in arteries and arterioles of rat, guinea-pig, dog and rabbit. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996 Apr; 23(4): 310-6.
- 25 - Karaki H, Weiss GB. Calcium release in smooth muscle. *Life Sciences*. 1998; 42(2): 111-22.
- 26 – Tokinaga Y, Ogawa K, Yu J, Kuriyam T, Minonishi T, Hatano Y. Mechanism of the ropivacaine-induced increase in intracellular Ca^{2+} concentration in rat aortic smooth muscle. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Oct; 51(9): 1155-60.