

PESQUISA CLÍNICA

A temperatura do anestésico local afeta o início e a duração do bloqueio do plexo braquial guiado por ultrassom?

Ilker Ince^{1,2,3}, Muhammed Ali Arı¹, Aysenur Dostbil^{1,2}, Esra Kutlu Yalcin³, Ozgur Ozmen^{1,2}, M. Zafeer Khan³, Tetsuya Shimada^{3,5}, Mehmet Aksoy^{1,2}, Kutsi Tuncer^{2,4}

¹Escola de Medicina da Universidade Ataturk, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Erzurum, TR

²Departamento de Pesquisa Clínica de Anestesiologia, Universidade Ataturk, Erzurum, TR

³Consórcio de Pesquisa de Resultados, Cleveland Clinic, OH, USA

⁴Departamento de Cirurgia Ortopédica da Escola de Medicina da Universidade Ataturk, Erzurum, TR

⁵Departamento de Farmacologia, National Defense College, Tokorozawa, Saitama, Japan

Recebido em 21 de dezembro de 2019; aceito em 27 de fevereiro de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Anestésico local;
Temperatura;
Bloqueio nervoso;
Plexo braquial;
Ultrassonografia
intervencionista.

RESUMO:

Justificativa: O bloqueio do nervo do plexo braquial infraclavicular é uma técnica anestésica comumente realizada na extremidade superior. Os anestésicos locais podem ser administrados em temperaturas diferentes para bloqueios de nervos neuroaxiais e periféricos. Nosso objetivo foi avaliar os efeitos da temperatura do anestésico local no momento da administração sobre o início e a duração dos bloqueios sensorial e motor no bloqueio do plexo braquial infraclavicular.

Metodologia: Um total de 80 pacientes submetidos à cirurgia eletiva da extremidade superior foram aleatoriamente designados para um dos seguintes grupos usando um software de randomização baseado em computador; temperatura baixa (4°C) (Grupo L, n = 26), temperatura ambiente (25°C) (Grupo R, n = 27) e aquecida (37°C) (Grupo W, n = 27). Uma mistura 1: 1 de lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5% foi usada como anestésico local. O bloqueio do nervo do plexo braquial infraclavicular foi realizado sob orientação de ultrassom em todos os pacientes no pré-operatório. O início e a duração dos bloqueios sensoriais e motores foram registrados. Resultados: Cada grupo teve início de bloqueio motor (p < 0,001) e sensorial (p < 0,001) diferente. A duração do bloqueio motor foi semelhante entre os grupos (p = 221). No entanto, foi encontrada diferença significativa na duração do bloqueio sensorial entre o grupo L (399,1 ± 40,8 min) e o grupo R (379,6 ± 27,6 min) (p = 0,043). Não houve complicações relacionadas ao procedimento de bloqueio do nervo.

Conclusões: A administração de anestésico local em baixas temperaturas pode prolongar o início dos bloqueios motor e sensorial no bloqueio do plexo braquial infraclavicular.

Autor correspondente:

E-mail: ilkerince1983@yahoo.com (I. Ince).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.044>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

O bloqueio do plexo braquial infraclavicular é comumente usado para facilitar as cirurgias dos membros superiores⁽¹⁾. Essa técnica foi proposta para ter várias vantagens sobre a anestesia geral, incluindo proporcionar um alívio da dor pós-operatória por mais tempo e diminuir o consumo de opioides, uma menor taxa de complicações e ser mais econômica⁽²⁾. A desvantagem dos bloqueios de dose única é que a duração do bloqueio é altamente dependente do agente anestésico local⁽³⁾. Além disso, os bloqueios podem ter início de ação tardio devido ao longo período de latência⁽⁴⁾. Embora um cateter contínuo possa ser usado para prolongar a duração do efeito, ele também apresenta alguns riscos, como aumento da taxa de infecção e maior toxicidade⁽⁵⁾.

Vários adjuvantes (por exemplo, epinefrina, morfina, fentanil, clonidina, dexmedetomidina, buprenorfina, tramadol, dexametasona, neostigmina, cetorolaco, magnésio, bicarbonato de sódio e cetamina) mostraram prolongar a duração do efeito do bloqueio do nervo periférico e reduzir o período de latência, mas cada um desses agentes tem seus próprios efeitos colaterais^(5, 6). O efeito da solução de anestésico local pré-aquecido no início do bloqueio sensorial foi demonstrado na anestesia peridural e raquidiana em estudos anteriores⁽⁷⁻⁹⁾.

Os resultados dos estudos sobre injeção intra-articular de anestésicos locais e bloqueios de infiltração são controversos. O número de estudos investigando o efeito da temperatura da solução de anestésico local no bloqueio do nervo do plexo braquial infraclavicular é limitado. Neste estudo, objetivamos avaliar o efeito da temperatura do anestésico local no momento da administração sobre o início e a duração dos bloqueios sensorial e motor no bloqueio do plexo braquial infraclavicular.

Materiais e Metodologia

Definição e população de estudo

Foi obtida a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (IRB) para o estudo (B.30.2.ATA.OI.00 / 137). O tamanho da amostra foi calculado usando NCSS-PAS. O resultado primário do estudo foi o início do bloqueio sensorial. De acordo com o estudo de Heath et al, com base em uma diferença de 2 minutos foi aceita como significativa entre os grupos e desvio padrão de 1,39 e 1,12 minutos no início do bloqueio sensorial do nervo mediano entre os grupos de estudo, 26 pacientes por grupo foi calculado para atingir 80% de potência com um erro alfa de 0,05⁽⁴⁾.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos, estado físico I-II da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) e submetidos à cirurgia eletiva de membro superior entre agosto de 2016 e agosto de 2017. Os pacientes que se recusaram a participar, com história de lesão do nervo periférico ipsilateral do membro superior, distúrbio hemorrágico, doença renal ou hepática crônica, alergia a medicamentos e infecção ativa no local da injeção do anestésico local foram excluídos. Noventa e cinco pacientes foram

submetidos à cirurgia eletiva da extremidade superior durante o período do estudo. Destes, 12 pacientes recusaram a participação no estudo e 3 pacientes foram perdidos para acompanhamento. No total, 80 pacientes foram incluídos neste estudo (Figura 1). Os pacientes foram designados aleatoriamente a um dos 3 grupos usando um software de randomização baseado em computador. A mistura de anestésico local foi administrada aos pacientes do grupo L (n = 26), grupo R (n = 27) e grupo W (n = 27) a 4°C, 25°C e 37°C, respectivamente (Figura 1).

Os pacientes foram monitorados rotineiramente para saturação de oxigênio, pressão arterial e eletrocardiografia (ECG) no intraoperatório. Todos os bloqueios foram realizados no pré-operatório por um anesthesiologista sob orientação de ultrassom (US) (Esaote MyLab30®, Florença, Itália) em sala reservada e equipada para bloqueios de nervos periféricos. O anesthesiologista que realizou os bloqueios desconhecia o estudo visto que era facilmente sentida a temperatura do anestésico local durante a injeção pelo anesthesiologista. O anesthesiologista investigador que coletou os dados estava cego para o estudo.

Após colocar o paciente em decúbito dorsal, um bolus de 1 mg de midazolam foi administrado via cânula IV (Zolamid® 5 mg / 5 ml, Defarma, Istanbul, Turquia) e o oxigênio foi fornecido por uma cânula nasal. O local ao redor do ponto de entrada da agulha do bloqueio de nervo periférico foi coberto de forma estéril. A sonda de ultrassom linear de alta frequência (Esaote MyLab30® sonda linear de alta frequência) foi coberta com uma capa de ultrassom estéril. Uma agulha estéril sonovisível de 10 cm (Stimuplex® Ultra, Braun, Alemanha) foi usada para o bloqueio do nervo. O plexo braquial e as estruturas adjacentes, incluindo a artéria e veia axilar e os músculos infraclaviculares, foram visualizados sob orientação de US.

O anestésico local foi aquecido a 37°C para o grupo W, armazenado em temperatura ambiente (25°C) para o grupo R e armazenado a 4°C para o grupo L antes do uso. Para cada paciente, foi administrado 20 ml de solução de anestésico local contendo uma mistura 1: 1 de lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5%. Os pacientes não eram cegos para o estudo, pois podiam sentir o anestésico local frio ou aquecido durante a injeção.

O bloqueio sensorial foi avaliado com uma bolsa de gelo frio a cada 2 minutos. O início do bloqueio sensorial foi registrado como o momento em que uma perda total da sensação de frio nos dermatômos dos nervos radial, mediano, ulnar e musculocutâneo foi confirmada pelo paciente. A duração do bloqueio motor foi avaliada para cada nervo individualmente usando a escala de avaliação de Lovett em 15 e 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 horas. A força motora foi pontuada entre 0 e 6, com 0 representando paralisia completa, 1 paralisia quase completa, 2 mobilidade prejudicada, 3 mobilidade levemente prejudicada, 4 redução pronunciada da força muscular, 5 força muscular ligeiramente reduzida e 6 força muscular normal. A força de abdução do polegar foi avaliada como referência para o bloqueio motor do nervo radial, como oposição do polegar para o nervo mediano e adução do polegar para o nervo ulnar.

Análise Estatística

O anestésico local foi aquecido a 37°C para o grupo W, armazenado em temperatura ambiente (25°C) para o grupo R e armazenado a 4°C para o grupo L antes do uso. Para cada paciente, foi administrado 20 ml de solução de anestésico local contendo uma mistura 1: 1 de lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5%. Os pacientes não eram cegos para o estudo, pois podiam sentir o anestésico local frio ou aquecido durante a injeção.

Os dados são apresentados como média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo, porcentagem e em números. A normalidade da distribuição dos dados contínuos foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Na comparação de variáveis contínuas com mais de dois grupos independentes, o teste ANOVA foi usado quando a condição de distribuição normal foi atendida e o teste de Kruskal Wallis foi usado quando a condição de distribuição normal não foi atendida. Após o teste ANOVA, foram realizados testes post-hoc utilizando o teste de Tukey quando as variâncias eram homogêneas e o teste T2 de Tamhane quando as variâncias não eram homogêneas. O teste de Kruskal Wallis foi realizado usando o teste Kruskal Wallis 1-way ANOVA (amostras K) para tes-

tes post-hoc. Os dados categóricos foram comparados com o teste Qui-quadrado. A análise estatística foi realizada no SPSS v20 (IBM, NY, EUA). Um valor de $p < 0,05$ foi definido como significativo.

Resultados

O anestésico local foi aquecido a 37°C para o grupo W, armazenado em temperatura ambiente (25°C) para o grupo R e armazenado a 4°C para o grupo L antes do uso. Para cada paciente, foi administrado 20 ml de solução de anestésico local contendo uma mistura 1: 1 de lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5%. Os pacientes não eram cegos para o estudo, pois podiam sentir o anestésico local frio ou aquecido durante a injeção.

Os dados demográficos, temperatura corporal e tempo operatório foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1). O início médio do bloqueio sensorial nos grupos L, R e W foram $10,9 \pm 1,3$, $9,6 \pm 1,2$ e $8,6 \pm 1,8$ minutos, respectivamente. Diferenças significativas foram detectadas no início entre os grupos ($p < 0,01$), e a análise de subgrupos revelou uma diferença significativa entre cada grupo (Tabela 2). O

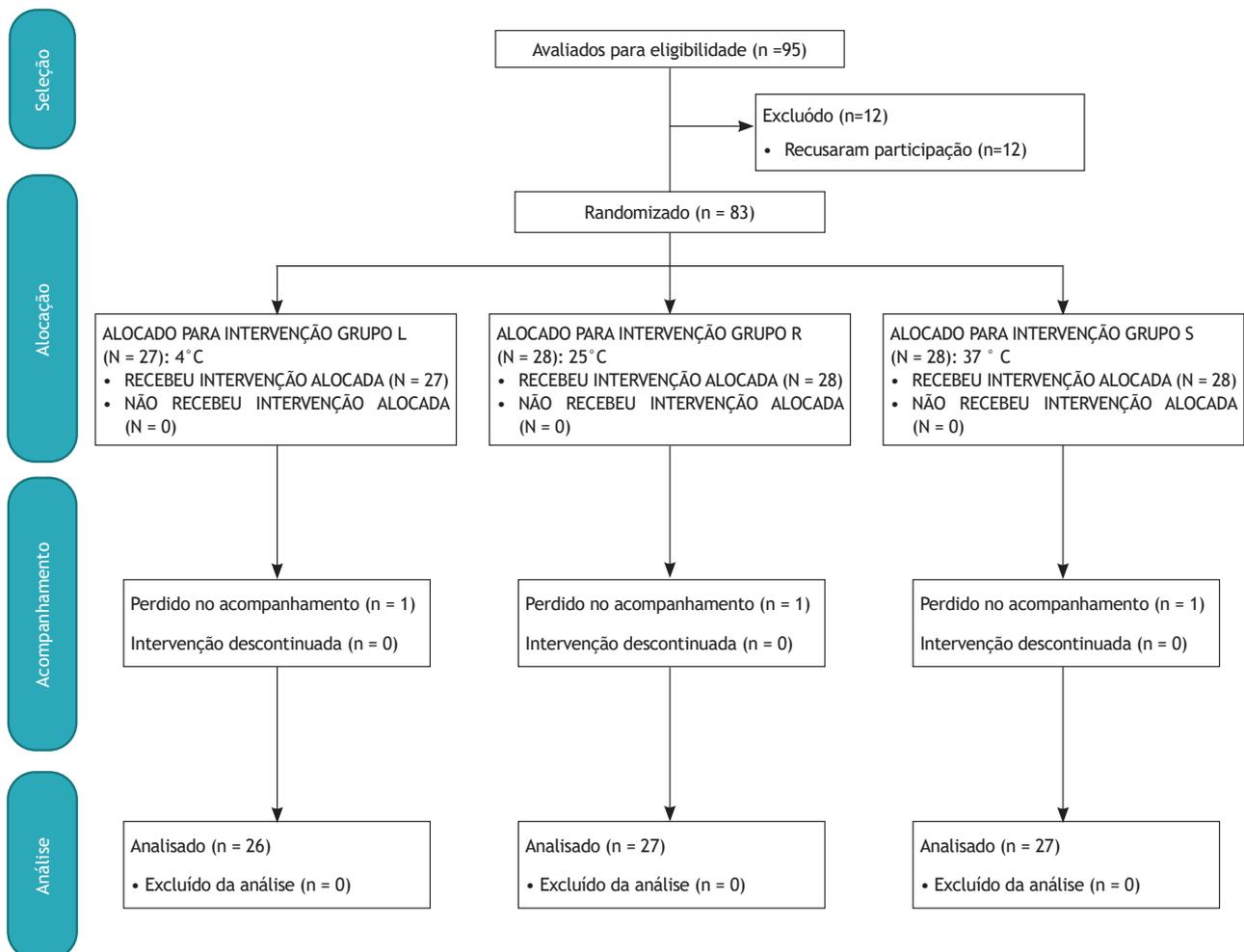


Figura 1 Diagrama de fluxo Consort

Tabela 1 Dados demográficos e relacionados à operação

Parâmetros	Grupo L (n=26)	Grupo R (n=27)	Grupo W (n=27)	Valor-P
Anos de idade)	42,8±16,2	36,5±9,4	37,9±11,9	,176 ^a
Peso (kg)	72,1±13,4	72,8±13,4	76,3±13,3	,464 ^a
Altura (cm)	169,5±6,9	170,1±8,4	171,4±8,8	,670 ^a
Gênero Masculino Feminino)	14/12	16/11	21/6	,162 ^b
Temperatura corporal (°C)	36,4±1,1	36,7±0,4	36,4±0,6	,412 ^a
Duração da cirurgia (min)	41,1±19,7	55,2±23,8	63,7±57,1	,096 ^a

Grupo L: Grupo de baixa temperatura (4°C), Grupo R: Grupo de temperatura ambiente (25°C), Grupo W: Grupo aquecido (37°C), Os valores são expressos em média ± DP, a P> 0,05, One-way ANOVA, b P> 0,05, Teste Qui-Quadrado

Tabela 2 Início do bloqueio motor e sensorial

Parâmetros	Grupo L (n=26)	Grupo R (n=27)	Grupo W (n=27)	Valor-P
Início do bloqueio do motor (min)	13,1±1,2	11,6±1,5	9,8±2,2	<0,001 ^a
Início do bloqueio sensorial (min)	10,9±1,3	9,6±1,2	8,6±1,8	<0,001 ^b

Grupo L: Grupo de baixa temperatura (4°C), Grupo R: Grupo de temperatura ambiente (25°C), Grupo W: Grupo de aquecimento (37°C). Os valores são expressos em média ± DP. a P<0,05, Kruskal Wallis, b P<0,05, ANOVA de uma via. Diferença significativa entre todos os grupos após o teste Post-Hoc.

Tabela 3 Duração do bloqueio motor e sensorial

Parâmetros	Grupo L (n=26)	Grupo R (n=27)	Grupo W (n=27)	Valor-P
Duração do bloqueio do motor (min)	276,5±16,7	273,8±	269,4±	,221 ^a
Duração do bloqueio sensorial (min)	399,1±40,8	379,6±27,6	381,8±29,6	,043 ^b

Grupo L: Grupo de baixa temperatura (4°C), Grupo R: Grupo de temperatura ambiente (25°C), Grupo W: Grupo de aquecimento (37°C). Os valores são expressos em média ± DP. a P> 0,05, One-way ANOVA b P<0,05, Diferença significativa entre o Grupo L e o Grupo R, após teste Post-Hoc, Kruskal Wallis.

início médio do bloqueio motor nos grupos L, R e W foram 13,1 ± 2,2, 11,6 ± 1,5 e 9,8 ± 2,2 minutos, respectivamente. Diferenças significativas foram detectadas entre os grupos (p < 0,05), e a análise de subgrupos revelou uma diferença significativa entre cada grupo (Tabela 2).

A duração do bloqueio sensorial no grupo L, R e W foram 399,1 ± 40,8, 379,6 ± 27,6, 381,8 ± 29,6 minutos, respectivamente. Uma diferença significativa foi detectada entre os grupos (p = 0,043), e uma análise de subgrupo revelou uma diferença entre os grupos L e R (Tabela 3). A duração do bloqueio motor nos grupos L, R e W foram 276,5 ± 16,7, 273,8 ± 14,9 e 269,4 ± 12,5 minutos, respectivamente e foram semelhantes (p = 0,221) (Tabela 3). Nenhuma complicação foi relatada devido ao bloqueio do nervo durante o acompanhamento.

Discussão

Um dos principais achados deste estudo randomizado controlado é que o início dos bloqueios sensorial e motor pode ser retardado quando administrado em temperaturas mais baixas. Os efeitos da temperatura nos bloqueios periféricos foram relatados em estudos anteriores, nos quais os anestésicos locais foram administrados em baixa temperatura ambiente ou corporal^(9,10). No entanto, não há estudo que compare o efeito da solução de anestésico local administra-

da em baixa temperatura ambiente e corporal nas características do bloqueio. Embora a potencialização da ação do anestésico local por resfriamento ou aquecimento tenha sido descrita, até o momento não há evidências conclusivas que mostrem a superioridade de um grupo (frio / temperatura ambiente / quente) sobre outro^(9,10).

Heath et al descobriram que o início do efeito do bloqueio do plexo braquial subclávio com 0,5 mL / kg de bupivacaína a 0,5% foi significativamente menor à temperatura corporal em comparação à temperatura ambiente⁽⁴⁾. Descobrimos que o início dos bloqueios sensorial e motor após o bloqueio do plexo braquial infraclavicular foi significativamente mais precoce no grupo quente (37°C), e a duração dos bloqueios sensorial e motor foram semelhantes.

Em um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, Sviggum et al investigaram o efeito da temperatura do agente anestésico na anestesia peridural (bupivacaína 0,125% com fentanil 2 µg / mL (bolus inicial de 20 mL e bolus de 6 mL por hora) em 54 mulheres em trabalho de parto nulíparas. Eles administraram solução anestésica a 20°C e 37°C. Eles descobriram que o início de ação foi mais curto no grupo quente (37°C) e sugeriram que isso proporcionou melhora da analgesia nos primeiros 15 minutos⁽¹¹⁾.

Vários fatores determinam o resultado quando as propriedades físicas de um medicamento são estudadas *in vivo*. O aumento da temperatura provoca uma diminuição da

constante de dissociação do fármaco⁽¹²⁾, que por sua vez aumenta a fração não sindicalizada. Isso leva ao aumento da solubilidade lipídica e, portanto, aumenta a permeação da membrana^(11, 13).

Em outro estudo duplo-cego e controlado, Chilvers et al investigaram o efeito do aquecimento do anestésico local no início do bloqueio do plexo braquial axilar⁽¹⁴⁾. Eles sugeriram que injetar a solução próximo à artéria axilar pode possivelmente aumentar a temperatura da solução da temperatura ambiente para a temperatura corporal rapidamente. Seus resultados se opõem aos nossos achados, em que nosso estudo mostrou uma diferença significativa no início de bloqueios motores e sensoriais entre todos os grupos.

Em um estudo com pacientes submetidos à cirurgia de ressecção transuretral da próstata (TUR-P), Nazli e cols. Realizaram raquianestesia em duas temperaturas diferentes e demonstraram que o início da ação do bloqueio (3 mL de solução de levobupivacaína a 0,5%) foi menor e sua duração foi mais longa à temperatura corporal (37°C) em relação à temperatura ambiente (25°C)⁽⁹⁾. Eles observaram que o aumento da temperatura da solução resultou em um aumento na fração não-ionizada do fármaco disponível para penetrar no nervo e aumentou a energia cinética molecular que leva ao aumento da distribuição do fármaco no LCR. O efeito geral foi um início mais precoce de ação e bloqueio sensorial em mais níveis da medula espinal. Não está claro se seu resultado pode ser traduzido para o bloqueio do nervo do plexo braquial infraclavicular. Tomak et al relataram que, em comparação com o grupo de temperatura ambiente, a raquianestesia com solução anestésica a 5°C causou retardo no início de ação, afetou menos os níveis sensoriais da medula espinal e teve menor duração dos bloqueios sensorial e motor⁽¹⁵⁾. Eles relataram uma maior taxa de sucesso de raquianestesia unilateral e menores complicações hemodinâmicas no grupo resfriado.

Em um estudo interessante, Dabarakis et al compararam o efeito da temperatura da solução de anestésico local (0,25 mL de mepivacaína pura a 3%) na anestesia pulpar⁽¹⁶⁾. Eles relataram que não houve diferença no início do bloqueio entre 4°C e 20°C, enquanto a duração do bloqueio foi maior no grupo de 4°C. Eles sugeriram que o efeito vasoconstritor do resfriamento foi o responsável pelo resultado. O resfriamento também diminuiu a amplitude e aumenta a duração e a latência do potencial de ação⁽¹⁰⁾. A recuperação das fibras inativadas em baixas temperaturas é lenta⁽¹⁷⁾.

Embora tenhamos descoberto que a administração de anestésico local em uma temperatura mais alta encurtou o início dos bloqueios sensorial e motor, e esse achado foi semelhante em muitos estudos anteriores, a importância clínica desse efeito não está clara. Além disso, armazenar o anestésico local em temperatura ambiente é mais econômico em comparação com armazená-lo em uma temperatura mais alta. Da mesma forma, detectamos diferença significativa na duração do bloqueio sensorial entre os grupos L (4°C) e R (25°C). Considerando que ambos os grupos tiveram mais de 6 horas de ação e houve apenas uma diferença de 20 minutos entre os grupos, o significado clínico desta diferença é ambíguo.

Conclusões

O aquecimento da solução de anestésico local à temperatura corporal encurta o início da ação dos bloqueios sensorial e motor no bloqueio do plexo braquial infraclavicular, sem efeito na duração do bloqueio sensorial ou motor. Esta abordagem é desejável, pois encurta o início, utilizando as propriedades físicas da solução sem expor desnecessariamente o paciente a drogas adicionais.

Conflitos de interesse

Todos os autores confirmam que não há conflito de interesses.

Referências bibliográficas

- Brenner D, Iohom G, Mahon P, Shorten G. Efficacy of axillary versus infraclavicular brachial plexus block in preventing tourniquet pain: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(1):48-54. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000928>.
- Hughes MS, Matava MJ, Wright RW, Brophy RH, Smith MV. Interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(14):1318-24. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01116>.
- Brummett CM, Williams BA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade. *Int Anesthesiol Clin.* 2011;49(4):104-16. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e31820e4a49>.
- Heath P, Brownlie G, Herrick M. Latency of brachial plexus block The effect on onset time of warming local anaesthetic solutions. *Anaesthesia.* 1990;45(4):297-301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14736.x>.
- Opperer M, Gerner P, Memtsoudis SG. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks or local anesthesia: a review of the literature. *Pain Manag.* 2015;5(2):117-28. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.2.6>. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review. *PLoS One.* 2015 10;10(9):e0137312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137312>.
- Liu FC, Liou JT, Day YJ, Li AH, Yu HP. Effect of warm lidocaine on the sensory onset of epidural anesthesia: a randomized trial. *Chang Gung Med J.* 2009;32(6):643-9.
- Mehta PM, Theriot E, Mehrotra D, Patel K, Kimball BG. A simple technique to make bupivacaine a rapid-acting epidural anesthetic. *Reg Anesth Pain Med.* 1987;12:135-138. <http://dx.doi.org/10.1136/rapm-00115550-198712030-00004>
- Nazli B, Oguzalp H, Horasanli E, Gamli M, Dikmen B, Gogus N. The effects on sensorial block, motor block, and haemodynamics of levobupivacaine at different temperatures applied in the subarachnoid space. *Biomed Res Int.* 2014;2014:132687. <http://doi.org/10.1155/2014/132687>.
- Rosenberg P, Heavner J. Temperature-dependent nerve-blocking action of lidocaine and halothane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1980;24(4):314-20. <http://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1980.tb01555.x>.
- Sviggum H, Yacoubian S, Liu X, Tsen L. The effect of bupivacaine with fentanyl temperature on initiation and maintenance of labor epidural analgesia: a randomized controlled study. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24(1):15-21. <http://doi.org/10.1016/j.ijoa.2014.07.001>.

12. Kamaya H, Hayes JJ, Ueda I. Dissociation constants of local anesthetics and their temperature dependence. *Anesth Analg.* 1983;62(11):1025-30.
13. Lee R, Kim YM, Choi EM, Choi YR, Chung MH. Effect of warmed ropivacaine solution on onset and duration of axillary block. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62(1):52-6. <http://doi:10.4097/kjae.2012.62.1.52>.
14. Chilvers C. Warm local anaesthetic—effect on latency of onset of axillary brachial plexus block. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(6):795-8. <http://doi:10.1177/0310057X9302100608>.
15. Tomak Y, Erdivanli B, Sen A, Bostan H, Budak ET, Pergel A. Effect of cooled hyperbaric bupivacaine on unilateral spinal anesthesia success rate and hemodynamic complications in inguinal hernia surgery. *J Anesth.* 2016;30(1):26-30. <http://doi:10.1007/s00540-015-2081-1>.
16. Dabarakis N, Tsirlis A, Parisi N, Tsoukalas D. The role of temperature in the action of mepivacaine. *Anesth Prog.* 2006;53(3):91-4. [http://doi:10.2344/0003-3006\(2006\)53\[91:TROTIT\]2.0.CO;2](http://doi:10.2344/0003-3006(2006)53[91:TROTIT]2.0.CO;2).
17. Pappone PA. Voltage-clamp experiments in normal and denervated mammalian skeletal muscle fibres. *J Physiol.* 1980;306:377-410. <http://doi:10.1113/jphysiol.1980.sp013403>.