

Influência de Anestésicos Locais sobre o Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Rocurônio. Ação da Lidocaína e da Mistura Enantiomérica em Excesso de 50% de Bupivacaína na Junção Neuromuscular *

*Influence of Local Anesthetics on the Neuromuscular Blockade Produced by Rocuronium. Effects of Lidocaine and 50% Enantiomeric Excess Bupivacaine on the Neuromuscular Junction**

Angélica de Fátima de Assunção Braga, TSA¹, Vanessa Henriques Carvalho², Franklin Sarmiento da Silva Braga³, Léa Rodrigues-Simioni⁴, Yolanda Christina S. Loyola⁵, Glória Braga Potério, TSA⁶

RESUMO

Braga AFA, Carvalho VH, Braga FSS, Rodrigues-Simioni L, Loyola YCS, Potério GB - Influência de Anestésicos Locais sobre o Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Rocurônio. Ação da Lidocaína e da Mistura Enantiomérica em Excesso de 50% de Bupivacaína na Junção Neuromuscular.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os efeitos dos anestésicos locais (AL) na transmissão neuromuscular e sua influência no bloqueio neuromuscular produzido por bloqueadores neuromusculares competitivos são ainda alvo de pouca investigação. O objetivo do estudo foi avaliar *in vitro* os efeitos da lidocaína e da mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína (S75-R25) no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio.

MÉTODOS: Ratos foram distribuídos em cinco grupos ($n = 5$) de acordo com o fármaco estudado: lidocaína, bupivacaína (S75-R25), rocurônio, isoladamente (grupos I, II e III); rocurônio em preparações previamente expostas aos AL (grupos IV e V). As concentrações utilizadas foram: 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ para lidocaína, bupivacaína (S75-R25) e rocurônio, respectivamente. Avaliaram-se: 1) a força de contração muscular do diafragma à estimulação elétrica indireta, antes e 60 minutos após a adição dos AL e do rocurônio isoladamente, e a associação AL-rocurônio; 2) os efeitos dos AL sobre o potencial de membrana (PM) e potenciais de placa terminal em miniatura (PPTM). Em preparação biventer *cervicis* de pintainho, foi avaliado o efeito do AL na resposta contraturante à acetilcolina.

* Recebido dos (Received from) Departamentos de Anestesiologia e Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP

1. Professora Associada; Livre-Docente do Departamento de Anestesiologia da FCM/UNICAMP; Responsável pela Seção de Anestesia – CAISM/UNICAMP
2. Anestesiologista; Mestre em Farmacologia
3. Professor Doutor; Chefe do Departamento de Anestesiologia da FCM/UNICAMP
4. Professora Associada; Livre-Docente do Departamento de Farmacologia da FCM/UNICAMP; Professora e Pesquisadora Voluntária do Departamento de Farmacologia da FCM/UNICAMP
5. Doutor em Farmacologia; Médica Veterinária
6. Professora Associada; Livre Docente do Departamento de Anestesiologia da FCM/UNICAMP; Presidente da Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo (SAESP)

Apresentado (Submitted) em 8 de maio de 2009
Aceito (Accepted) para publicação em 17 de agosto de 2009

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dra. Angélica de Fátima de Assunção Braga
Rua Luciano Venere Decourt, 245
Cidade Universitária
13083-740 Campinas, SP
E-mail: franklinbraga@terra.com.br

RESULTADOS: A lidocaína e a bupivacaína (S75-R25) isoladamente não alteraram as respostas musculares e os valores do PM. Nas preparações expostas aos AL, o bloqueio pelo rocurônio foi significativamente maior em relação ao produzido pelo rocurônio isoladamente. Em preparação biventer *cervicis* de pintainho, a lidocaína e a bupivacaína (S75-R25) diminuíram a resposta de contração à acetilcolina. A lidocaína aumentou a frequência dos PPTM, seguido de bloqueio; a bupivacaína (S75-R25) produziu diminuição seguida de bloqueio.

CONCLUSÕES: Os anestésicos locais potencializaram o bloqueio neuromuscular causado pelo rocurônio. Os resultados mostraram ação pré-sináptica e pós-sináptica.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína (S75-R25), lidocaína; ANIMAIS: ratos; BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Não despolarizantes: rocurônio.

SUMMARY

Braga AFA, Carvalho VH, Braga FSS, Rodrigues-Simioni L, Loyola YCS, Potério GB – Influence of Local Anesthetics on the Neuromuscular Blockade Produced by Rocuronium. Effects of Lidocaine and 50% Enantiomeric Excess Bupivacaine on the Neuromuscular Junction.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The effects of local anesthetics (LA) on neuromuscular transmission and their influence on the neuromuscular blockade produced by competitive neuromuscular blockers have not been fully investigated. The objective of this study was to evaluate, *in vitro*, the effects of lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine (S75-R25) on the neuromuscular blockade produced by rocuronium.

METHODS: The rats were divided in five groups ($n = 5$) according to the drug used: isolated lidocaine, bupivacaine (S75-R25), or rocuronium (groups I, II, and III); and rocuronium in preparations previously exposed to LAs (groups IV and V). The concentrations used were as follows: 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, and 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ of lidocaine, bupivacaine (S75-R25), and rocuronium, respectively. The following parameters were evaluated: 1) the strength of muscular contraction of the diaphragm to indirect electrical stimulations, before and 60 minutes after the isolated addition of the LAs and rocuronium, and the association AL-rocuronium; and 2) the effects of LAs on membrane potential (MP) and miniature end-plate potentials (MEPP). The effect of LAs on muscle contraction in response to acetylcholine was evaluated in chick biventer *cervicis* preparations.

RESULTS: Isolated lidocaine and bupivacaine (S75-R25) did not change the muscular response and the levels of MPs. In preparations exposed to LAs, rocuronium-induced blockade was significantly greater than that produced by rocuronium alone. In chick biventer *cervicis* preparations, lidocaine and bupivacaine (S75-R25) decreased contraction in response to acetylcholine. Lidocaine increased the frequency of MEPPs, which was followed by the blockade; bupivacaine (S75-R25) caused a reduction in MEPPs followed by blockade.

CONCLUSIONS: Local anesthetics caused a potentiation of the neuromuscular blockade produced by rocuronium. The results showed pre- and post-synaptic effects.

Keywords: ANESTHETICS, Local: bupivacaine (S75-R25), lidocaine; ANIMALS: rats; NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Non-depolarizing: rocuronium.

INTRODUÇÃO

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos bloqueadores neuromusculares podem ser modificadas por fatores como estado ácido-base, temperatura, monitorização, certas doenças (queimaduras, doenças do neurônio motor superior e inferior) e fármacos administrados por diferentes vias¹⁻¹².

A interação entre anestésicos locais e bloqueadores neuromusculares observada em estudos experimentais^{7,9} também é descrita em ensaios clínicos, resultando em potencialização dos efeitos dos bloqueadores neuromusculares pelos anestésicos locais administrados por diferentes vias^{1-2,4-6,10,12}. No entanto, embora esses efeitos tenham sido demonstrados experimentalmente em preparações isoladas e em ensaios clínicos, sua influência na transmissão neuromuscular e no bloqueio neuromuscular produzido por bloqueadores neuromusculares não despolarizantes é ainda alvo de pouca investigação. O esclarecimento do tipo de interação entre os anestésicos locais e os bloqueadores neuromusculares competitivos utilizados na clínica é importante, possibilitando o uso seguro desses fármacos.

O estudo teve por objetivo avaliar em modelos experimentais os efeitos da lidocaína e da mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína sobre a transmissão neuromuscular, sua influência sobre o bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio e investigar ainda o provável mecanismo da interação dos anestésicos locais e rocurônio.

MÉTODO

Trata-se de estudo experimental *in vitro*, e os procedimentos usados estão de acordo com os princípios éticos na experimentação animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foram aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (protocolo nº 1204-1).

Para avaliação do efeito da lidocaína e da mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína sobre a transmissão neuromuscular e sua influência no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio, foi utilizada a preparação nervo frênico-diafragma de rato, preparada de acordo com metodologia proposta por Bulbring¹³.

Foram utilizados 25 ratos machos de linhagem Wistar, com peso entre 180 e 250 g. Os animais foram anestesiados com uretana (1,2 mg.kg⁻¹, via intraperitonal) e em seguida exsangüinados por secção dos vasos do pescoço, para facilitar a identificação e retirada do hemidiafragma esquerdo e a porção do nervo frênico correspondente. As preparações foram fixadas em cuba contendo 40 mL de solução nutritiva de Tyrode, aeradas constantemente com carbogênio (95% O₂ + 5% CO₂) e mantidas a 37°C. O nervo foi colocado sobre eletrodos de platina ligados a um estimulador Grass S48. O diafragma foi mantido por sua porção tendi-

nosa sob tensão constante (5,0 g), através de fio ligado a transdutor isométrico Load Cell BG50 GMS, e submetido à estimulação indireta de 0,1 Hz de frequência e duração de 0,2 mseg, sendo que as variações de tensão produzidas pelas contrações do diafragma foram registradas em fisiógrafo Gould RS 3400.

Formaram-se 5 grupos (n = 5), de acordo com o fármaco adicionado à preparação: Grupo I – lidocaína (20 µg.mL⁻¹); Grupo II – mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína (5 µg.mL⁻¹); Grupo III – rocurônio (4 µg.mL⁻¹); Grupo IV – rocurônio (4 µg.mL⁻¹) em preparação previamente exposta à lidocaína (20 µg.mL⁻¹); Grupo V – rocurônio (4 µg.mL⁻¹) em preparação previamente exposta à mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína (5 µg.mL⁻¹). Nos grupos IV e V, o rocurônio foi adicionado à preparação 30 minutos após a adição da lidocaína e da mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína, respectivamente. As respostas musculares à estimulação indireta foram registradas durante 60 minutos após a adição dos fármacos. Nesses grupos foram avaliados: 1) a amplitude das respostas do músculo diafragma à estimulação indireta, antes e 60 minutos após a adição de lidocaína, de mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína e de rocurônio, isoladamente; 2) a amplitude das respostas do músculo diafragma à estimulação indireta, antes e 60 minutos após a adição do rocurônio em preparações previamente expostas à lidocaína e à mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína.

Utilizou-se também a preparação nervo frênico-diafragma para a o estudo dos efeitos dos anestésicos locais nos potenciais de placa terminal em miniatura (PPTM) e nos potenciais de membrana (PM). Outra preparação empregada no estudo, a *biventer cervicis* de pintainho, foi montada de acordo com a metodologia descrita por Ginsborg e Wariner¹⁴. Foram utilizados 14 pintainhos de 4 a 8 dias de idade com peso entre 40 e 80 g, anestesiados com halotano por via inalatória, seguido da retirada do músculo *biventer cervicis*, o qual ficou suspenso em cuba de 5 mL contendo a solução nutritiva de Krebs. A preparação foi aerada com carbogênio, e a temperatura foi mantida em 37°C. Foram feitos experimentos (n = 7/grupo) para a detecção da curva de acetilcolina (5 µg.mL⁻¹) antes e depois da adição de cada anestésico local: lidocaína (20 µg.mL⁻¹) e mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína (5 µg.mL⁻¹). Os músculos receberam estímulos indiretos com pulsos supramaximais (0,2 ms de duração e 0,1 Hz de frequência). As respostas à acetilcolina foram registradas em fisiógrafo Gould RS 3400, antes e 30 minutos após a adição da lidocaína e da mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína.

Os resultados foram expressos em médias e desvios-padrão. Para análise estatística foram utilizados os testes *t* de Student, Wilcoxon, Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. Assumiu-se nível significativo de 5% (p < 0,05). O poder do teste foi calculado e obteve-se β > 20% (poder > 80%).

RESULTADOS

A lidocaína e a mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína, nas concentrações estudadas e empregadas isoladamente, não causaram redução significativa na amplitude das respostas musculares à estimulação elétrica indireta em preparação nervo frênico-diafragma de rato. O bloqueio produzido pelo rocurônio empregado isoladamente foi de $73,12 \pm 9,89\%$ (Figura 1). Nas preparações expostas previamente à lidocaína e à mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína, o bloqueio produzido pelo rocurônio foi de $90,10 \pm 9,15\%$ e de 100% , respectivamente, com diferença significativa ($p = 0,0037$) em relação ao produzido pelo rocurônio empregado isoladamente. Observou-se que o bloqueio produzido pelo rocurônio nas preparações expostas à mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína foi total (100%) e instalou-se mais precocemente ($24,0 \pm 6,74$ minutos) do que o observado nas preparações expostas à lidocaína (Figura 2).

Os anestésicos locais estudados não causaram alterações significativas sobre os valores do potencial de membrana. Os efeitos da lidocaína sobre os potenciais de placa terminal em miniatura caracterizaram-se inicialmente por aumento na frequência, observado 30 minutos após a adição da droga, seguido de bloqueio aos 60 minutos. Em relação à mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína, observou-se diminuição na amplitude e frequência dos PPTM, seguido de bloqueio (Figura 3).

Em preparação *biventer cervicis* de pintainho, a lidocaína ($20 \mu\text{g.mL}^{-1}$) e a mistura enantiomérica em excesso de 50%

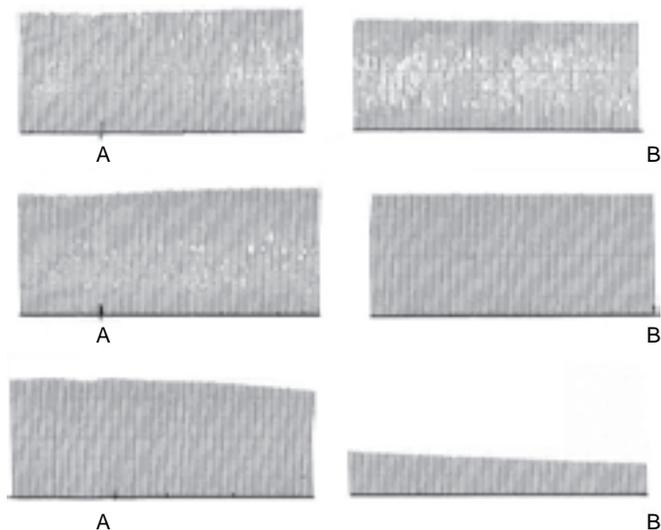


Figura 1 – Respostas musculares à estimulação indireta em preparação nervo frênico-diafragma de rato. Efeitos da lidocaína – $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado superior), da mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína – $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado médio), do rocurônio – $4 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado inferior) na transmissão neuromuscular. A: adição do fármaco na preparação; B: 60 minutos após a adição do fármaco.

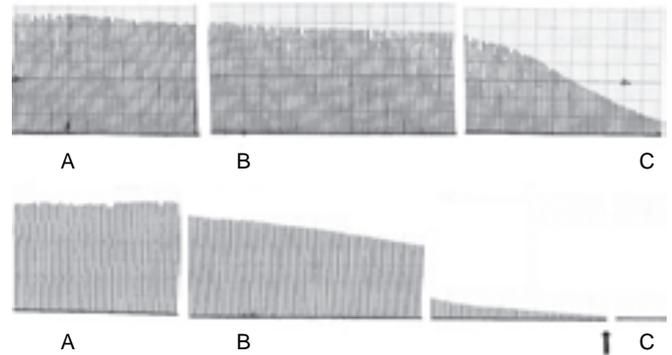


Figura 2 – Efeitos do rocurônio ($4 \mu\text{g.mL}^{-1}$) na resposta muscular à estimulação indireta em preparação nervo frênico-diafragma de rato expostas à lidocaína – $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado superior) e a mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína – $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado inferior). A: adição do anestésico local; B: adição do rocurônio 30 minutos após o anestésico local; C: 60 minutos após o rocurônio. A seta (traçado inferior) mostra completo bloqueio com o rocurônio ($24,0 \pm 6,75$ minutos).

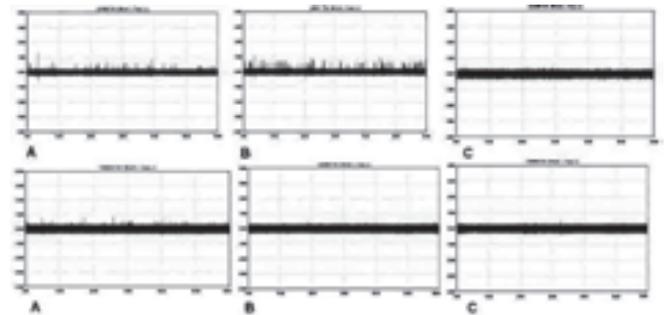


Figura 3 – Efeito da lidocaína – $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado superior) e da mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína – $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado inferior) nos potenciais de placa terminal em miniatura (PPTM em preparação nervo frênico-diafragma de rato). A: controle; B: 30 minutos após adição do anestésico local; C: 60 minutos após adição do anestésico local.

de bupivacaína ($5 \mu\text{g.mL}^{-1}$) causaram diminuição significativa de $28,77\% \pm 19,56$ e $33,2 \pm 11,69\%$, respectivamente, da resposta contraturante provocada pela acetilcolina. A análise estatística mostrou que os percentuais de redução da resposta contraturante à acetilcolina foram semelhantes ($p = 0,2550$) com os dois anestésicos locais.

DISCUSSÃO

A lidocaína e a mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína são anestésicos locais frequentemente utilizados em vários tipos de bloqueio. Adicionalmente, a lidocaína vem sendo comumente empregada para supressão de reflexos durante as manobras de laringoscopia e intubação traqueal, assim como constitui fármaco de primeira escolha no tratamento de disritmias ventriculares, com grande vantagem diante da quinidina e da procainamida,

devido a seu rápido início de ação e sua fácil titulação^{6,12,15}. O presente estudo mostrou que na concentração estudada a lidocaína e a mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína empregadas isoladamente não exerceram efeitos significativos na junção neuromuscular, porém potencializaram o bloqueio produzido pelo rocurônio. Esses resultados assemelham-se aos de outros autores, que também relataram ausência de efeito dos anestésicos locais na transmissão neuromuscular, mas observaram potencialização dos efeitos de diferentes bloqueadores neuromusculares quando do emprego de anestésicos locais por diferentes vias de administração^{1-2,4-7,9-10,16}.

Em experimentos realizados em gatos, o bloqueio neuromuscular produzido pela associação lidocaína-pancurônio foi 20% maior, com diferença estatística significativa, em relação ao obtido quando do uso do pancurônio isoladamente¹⁶. Em estudos realizados *in vitro* empregando preparações nervo frênico-diafragma de rato, os autores também observaram potencialização do bloqueio produzido pelo rocurônio nas preparações previamente expostas à procainamida e lidocaína^{7,9}. Uma possível explicação para a potencialização do bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio deve-se ao fato de a exposição prolongada aos anestésicos locais poder ocasionar decréscimo do número de receptores nicotínicos da junção neuromuscular, com consequente diminuição da margem de segurança^{9,17}.

No homem, os efeitos do vecurônio e do atracúrio foram prolongados pela bupivacaína administrada no espaço peridural, e o rocurônio teve sua duração aumentada pela lidocaína administrada por via venosa^{1-2,6}.

A interação entre os anestésicos locais e os bloqueadores neuromusculares não está completamente elucidada, e vários mecanismos podem ser responsáveis pela potencialização observada. Teoricamente esses agentes podem interferir em alguma etapa envolvida na transmissão neuromuscular. Por ação pré-sináptica, os anestésicos locais deprimem seletivamente a condução nas fibras motoras e diminuem a liberação de acetilcolina durante a estimulação nervosa¹⁸⁻²⁰. Por ação pós-sináptica podem se ligar a diferentes locais específicos de acetilcolina, resultando em dessensibilização desses receptores, além de poderem ocluir temporariamente os canais dos receptores nicotínicos^{9,21-23}.

A lidocaína pode bloquear completamente a condução nervosa e também deprimir a condução do impulso pré e pós-juncional²⁴. Em estudo que correlaciona a estrutura molecular de vários derivados da lidocaína com suas respectivas propriedades inibitórias da transmissão neuromuscular e com sua potência anestésica local, foi demonstrado que as propriedades moleculares desses derivados, relacionadas com o comprometimento da transmissão neuromuscular, são similares àquelas envolvidas na ativação de receptores de acetilcolina, e não com as associadas à sua potência anestésica local. Esses resultados sugerem que a lidocaína produz bloqueio neuromuscular por mecanismos distintos do seu mecanismo de ação como anestésico local²⁴.

Também se observou neste estudo que, nos experimentos em que se utilizou a bupivacaína (S75-R25), o bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio foi total e se instalou mais precocemente em relação ao observado nas preparações expostas à lidocaína, ocorrendo em aproximadamente $24,0 \pm 6,74$ minutos. A bupivacaína (S75-R25), molécula anfífila, tem grande afinidade pelas membranas celulares excitáveis, inativando os canais de sódio voltagem-dependentes e impedindo assim o influxo de íons necessários à despolarização da membrana. Acredita-se que a diminuição da permeabilidade da membrana aos íons sódio ocorra por dois mecanismos: alterações gerais na fluidez da membrana com modificações conformacionais na proteína-canal de sódio voltagem-dependente e/ou pela interação específica dos anestésicos locais com os canais de sódio²⁵⁻²⁷. Por outro lado, a correlação direta entre hidrofobicidade e potência anestésica indica que a partição inespecífica de grande quantidade do anestésico local na bicamada lipídica é importante para facilitar o acesso da molécula aos sítios de ligação de sódio voltagem-dependente²⁸⁻²⁹.

A estrutura e as características físico-químicas da mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína podem constituir fatores determinantes para tais achados, visto que a potência desse fármaco é maior do que a da lidocaína. Essa propriedade pode ser atribuída à maior hidrofobicidade desse agente, indicando uma via de acesso alternativa a sítios hidrofóbicos na proteína do canal de sódio. Em contrapartida, a solubilidade lipídica é crucial para a partição da droga no axônio, o que garante que quantidades suficientes de moléculas de anestésico local penetrem na membrana, inativando o canal de sódio²⁹⁻³⁰.

A bupivacaína racêmica, a mistura enantiomérica de bupivacaína, a ropivacaína e a mepivacaína comumente contêm no seu anel piperidínico um centro quiral, fornecendo isômeros ópticos com configurações S (-) e R (+). Além da afinidade aos receptores, essa estereoisomeria também é fator que contribui para a fluidificação das membranas celulares²⁷.

Os efeitos dos anestésicos locais também foram avaliados em outras preparações buscando-se os prováveis mecanismos dessa interação. A preparação *biventer cervicis* de pintainho possui características diferentes das preparações em mamíferos e, devido ao comportamento peculiar frente aos agonistas dos receptores colinérgicos nicotínicos, permitiu avaliar a afinidade da lidocaína e da bupivacaína (S75-R25) pelos receptores nicotínicos pós-sinápticos. A atividade pós-sináptica de diferentes fármacos, como os anestésicos locais, pode ser identificada pela ausência de resposta aos agonistas colinérgicos, sem afetar as respostas ao aumento de concentração de potássio ou à estimulação direta³¹.

Devido à alta densidade de receptores presente na musculatura das aves, os agonistas provocam uma despolarização sustentada na fibra muscular, e a resposta observada é uma contratura muscular (encurtamento das fibras musculares) que se deve ao influxo de íons cálcio para essas

células. Esse tipo de comportamento se diferencia da contração muscular normal, pois nesta última a despolarização rápida da placa terminal gera um potencial de ação que se propaga pela fibra muscular e, na contração, a despolarização é sustentada, lenta e não se propaga, mas ocorre em todos os locais da fibra onde existem os receptores para a acetilcolina^{14,32}.

Os resultados observados nessa preparação mostraram que os diferentes anestésicos locais nas concentrações empregadas diminuíram de maneira significativa e semelhante a resposta contraturante à acetilcolina, podendo sugerir que a interação com o rocurônio seja devido a um mecanismo competitivo entre os anestésicos locais e o neurotransmissor. Esses resultados podem ser explicados pelos resultados de Ueta e col.³³, que estudaram *in vitro* a atividade antagonista da bupivacaína racêmica e de seus dois enantiômeros S (-) e R (+) isoladamente em receptores colinérgicos nicotínicos, receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), da 5-hidroxitriptamina (5-HT) e do N-metil-D-aspartato (NMDA). Os autores concluíram que a bupivacaína racêmica e seus isômeros antagonizam a atividade desses receptores de maneira similar e concentração-dependente.

À semelhança do observado por outros autores⁷, observou-se neste estudo que os anestésicos locais nas concentrações empregadas não produziram alterações nas medidas do potencial de membrana das fibras musculares, demonstrando que nessas concentrações a lidocaína e a bupivacaína (S75-R25) não possuem ação despolarizante sobre a fibra muscular e que seu mecanismo de ação na junção neuromuscular não está relacionado à atividade estabilizadora de membrana muscular.

O estudo dos potenciais de placa terminal em miniatura contribui para investigar a influência pré e pós-sináptica das drogas utilizadas, pela sua interferência nos processos de produção ou liberação do mediador³⁴. Como descrito anteriormente por outros autores, a lidocaína inicialmente ocasionou aumento na frequência dos potenciais de placa terminal em miniatura, seguido de bloqueio⁷, resultados que podem sugerir que a lidocaína possui atividade pré-sináptica, que leva a discreto aumento na liberação de acetilcolina. É possível que esse aumento inicial na concentração do neurotransmissor na fenda sináptica e seu contato prolongado com o receptor da placa terminal possam ocasionar dessensibilização desses receptores e consequentemente bloqueio.

Ao contrário do observado com a lidocaína, nas preparações expostas à bupivacaína (S75-R25), houve bloqueio progressivo destes, com diminuição na frequência e na amplitude, até o seu completo desaparecimento. Os resultados dos estudos eletrofisiológicos mostram que esses fármacos nas concentrações empregadas interferem na liberação da acetilcolina.

De acordo com a literatura, os resultados deste estudo mostraram que os mecanismos responsáveis pela intera-

ção entre os anestésicos locais estudados e o rocurônio são diferenciados e controversos. As alterações do potencial de placa terminal em miniatura exteriorizam uma ação pré-sináptica, modificando a liberação quantal de acetilcolina. A ausência de alterações no potencial de membrana demonstra que nessa concentração tais drogas não possuem ação despolarizante sobre a fibra muscular, e a redução na amplitude da resposta à acetilcolina reflete uma provável ação pós-sináptica, particularmente na placa motora terminal.

A lidocaína e a mistura enantiomérica em excesso de 50% de bupivacaína isoladamente não comprometem a transmissão neuromuscular, mas potencializam o bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio. Esses resultados tornam evidente a necessidade de monitorização do bloqueio neuromuscular e de redução da dose de bloqueadores neuromusculares quando do uso simultâneo desses agentes.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

- Toft P, Kirkegaard Nielsen H, Severinsen I et al. - Effect of epidurally administered bupivacaine on atracurium-induced neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990;34:649-652.
- Taivainen T, Meretoja OA, Rosenberg PH - The effect of epidural bupivacaine on vecuronium-induced neuromuscular blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994;38:453-456.
- Haywood PT, Divekar N, Karalliedde LD - Concurrent medication and the neuromuscular junction. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16:77-91.
- Nonaka A, Sugawara T, Suzuki S et al. - Pretreatment with lidocaine accelerates onset of vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Masui*, 2002;51:880-883.
- Munakata K, Suzuki T, Watanabe N et al. - Influence of epidural lidocaine injection on vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Masui*, 2004;53:1377-1380.
- Cardoso LSM, Martins CR, Tardelli MA - Efeitos da lidocaína por via venosa sobre a farmacodinâmica do rocurônio. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005;55:371-380.
- Loyola YCS, Braga AFA, Potério GMB et al. - Influência da lidocaína no bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio. Estudo em Preparação Nervo Frênico-Diafragma de Rato. *Rev Bras Anesthesiol*, 2006;56:147-156.
- Braga AFA, Munoz DC, Braga FS et al. - Influence of stimulus frequency on blockade induced by pancuronium and rocuronium: study on rats phrenic nerve-diaphragm preparation. *Acta Cir Bras*, 2007;22:446-450.
- Martins TD, Loyola YCS, Braga AFA - Influência da procainamida sobre o bloqueio neuromuscular produzido pelo rocurônio e investigação sobre o mecanismo de ação da procainamida na junção neuromuscular. *Rev Bras Anesthesiol*, 2007;57:74-82.
- Suzuki T, Mizutani H, Ishikawa K et al. - Epidurally administered mepivacaine delays recovery of train-of-four ratio from vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 2007;99:721-725.
- Braga AD, Barcelos CC, Braga FS et al. - Phenobarbital influence on neuromuscular block produced by rocuronium in rats. *Acta Cir Bras*, 2008;23:343-347.
- Yorukoglu D, Asik Y, Okten F - Rocuronium combined with i.v. lidocaine for rapid tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:583-587.
- Bulbring E - Observation on the isolated phrenic nerve-diaphragm preparation of the rat. *Br J Pharmacol*, 1946;1:38-61.
- Ginsborg BL, Warriner J - The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. *Br J Pharmacol Chemother*, 1960;15:410-411.
- Ferez D, Machado RC - Disritmias Cardíacas e Antidisrítmicos, em: Cangiani LM, Posso IP, Potério GMB, Nogueira CS - *Tratado de Anestesiologia – SAESP*, 6ª Ed, São Paulo, Atheneu, 2007; 615-654.
- Carpenter RL, Mulroy MF - Edrophonium antagonizes combined lidocaine-pacuronium and verapamil-pancuronium neuromuscular blockade in cats. *Anesthesiology*, 1986;65:506-510.
- Fontana MD, Vital Brazil O - Mecanismo da potencialização causada pela quinidina e procainamida sobre o bloqueio neuromuscular produzido pela d-tubocurarina. *Ciênc Cult*, 1973; 25:485.
- Hirst GD - On the neuromuscular paralysis produced by procaine. *Br J Pharmacol*, 1971;41:94-104.
- Matthews EK, Quilliam JP - Effects of central depressant drugs upon acetylcholine release. *Br J Pharmacol Chemother*, 1964; 22:415-440.
- Usubiaga JE, Standaert F - The effects of local anesthetics on motor nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther*, 1968;159:353-361.
- Sine SM, Taylor P - Local anesthetics and histrionicotoxin are allosteric inhibitors of the acetylcholine receptor. *J Biol Chem*, 1982;257:8106-8114.
- Neher E, Steinback JH - Local anaesthetics transiently block currents through single acetylcholine-receptor channels. *J Physiol (London)*, 1978;277:153-176.
- Ruff RL - The kinetics of local anesthetic blockade of end-plate channels. *Biophys J*, 1982;37:625-631.
- Steinbach AB - Alteration of xylocaine (lidocaine) and its derivatives of the time course of the end plate potential. *J Gen Physiol*, 1968;52:144-161.
- Ragsdale DS, Avoli M - Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. *Brain Res Rev*, 1998;26:16-28.
- Li HL, Galue A, Meadows L et al. - A molecular basis for the different local anesthetic affinities of resting versus open and inactivated states of the sodium channel. *Mol Pharmacol*, 1999; 55:134-141.
- Mizogami M, Tsuchiya H, Harada J - Membrane effects of ropivacaine compared with those of bupivacaine and mepivacaine. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002;16:325-330.
- de Paula E, Schreier S - Molecular and physicochemical aspects of local anesthetic-membrane interaction. *Braz J Med Biol Res*, 1996;29:877-894.
- Schreier S, Malheiros SVP, de Paula E - Surface active drugs: self-association and interaction with membranes and surfactants. *Physicochemical and biological aspects. Biochim Biophys Acta*, 2000;1508:210-234.
- Fraceto LF, De Paula E - Interação de anestésicos locais com lipossomos determinada por espectroscopia de infravermelho. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 2006;27:27-35.
- Barrett JC, Harvey AL - Effects of the venom of the green mamba, *Dendroaspis angusticeps* on skeletal muscle and neuromuscular transmission. *Br J Pharmacol*, 1979; 67:199-205.
- Miranda FG, Marín JS, Aránó JA - *Neurofisiologia de la union neuromuscular*, em: Gómez JAA, Miranda FG, Bozzo RB - *Relajantes Musculares em Anestesia y Terapia Intensiva*, Madrid, Aran, 2000;61-70.
- Ueta K, Sugimoto M, Suzuki T et al. - In vitro antagonism of recombinant ligand-gated ion-channel receptors by stereospecific enantiomers of bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med*, 2006;3 1:19-25.
- Fatt P, Katz B - Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J Physiol (London)*, 1952;117:109-128.

RESUMEN

Braga AFA, Carvalho VH, Braga FSS, Rodrigues-Simioni L, Loyola YCS, Potério GB - Influencia de Anestésicos Locales sobre el Bloqueo Neuromuscular Producido por el Rocuronio. Acción de la Lidocaína y de la Mezcla Enantiomérica en Exceso de 50% de Bupivacaína en la Junción Neuromuscular.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Los efectos de los anestésicos locales (AL), en la transmisión neuromuscular y su influencia en el bloqueo neuromuscular producido por bloqueadores neuromusculares competitivos, todavía no se ha investigado lo suficiente. El objetivo del estudio, fue evaluar *in vitro* los efectos de la lidocaína y de la mezcla enantiomérica en exceso de 50% de bupivacaína (S75-R25) en el bloqueo neuromuscular producido por el rocuronio.

MÉTODOS: Algunos ratones se distribuyeron en cinco grupos ($n = 5$) de acuerdo con el fármaco estudiado: lidocaína, bupivacaína (S75-R25), rocuronio, aisladamente (Grupos I, II, III); rocuronio en preparaciones previamente expuestas a los AL (Grupos IV, V). Las concentraciones utilizadas fueron: $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$, $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ y $4 \mu\text{g.mL}^{-1}$, para lidocaína, bupivacaína (S75-R25), y rocuronio, respectivamente.

te. Se evaluó: 1) la fuerza de contracción muscular del diafragma a la estimulación eléctrica indirecta, antes y 60 minutos después de la adición de los AL y rocuronio aisladamente, y la asociación AL – rocuronio; 2) efectos de los AL sobre el potencial de la membrana (PM) y potenciales de placa terminal en miniatura (PPTM). En una preparación biventer cérvicis de pollito, se evaluó el efecto de los AL en la respuesta de contracción a la acetilcolina.

RESULTADOS: La lidocaína y la bupivacaína (S75-R25) aisladamente, no alteraron las respuestas musculares y los valores del PM. En las preparaciones expuestas a los AL, el bloqueo por el rocuronio fue significativamente mayor con relación al producido por el rocuronio aisladamente. En una preparación biventer cervicis de pollito, la lidocaína y la bupivacaína (S75-R25), redujeron la respuesta de contracción a la acetilcolina. La lidocaína aumentó la frecuencia de los PPTM, seguido de bloqueo; la bupivacaína (S75-R25) generó una disminución seguida de bloqueo.

CONCLUSIONES: Los anestésicos locales potenciaron el bloqueo neuromuscular causado por el rocuronio. Los resultados mostraron una acción presináptica y postsináptica.