

## Estudo Comparativo dos Efeitos da Lidocaína, Bupivacaína e Etidocaína em Átrio Direito Isolado de Cobaia ‡

Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti ¶

Simonetti M P B – Estudo comparativo dos efeitos da lidocaína, bupivacaína e etidocaína em átrio direito isolado de cobaia. Rev Bras Anest 30: 6: 423 - 430, 1980.

A autora investigou pela técnica de Van Rossum, a potência relativa da lidocaína, bupivacaína e etidocaína e de suas associações sobre o cronotropismo. Curvas concentração-efeito cumulativas (CCE) foram realizadas e estabelecidas as CE 50%. Foi ainda ensaiado pela mesma técnica o efeito dos três anestésicos em condições de aumento da concentração de  $\text{Na}^+$  no líquido nutriente da preparação. Com base nos resultados obtidos pode-se concluir: a) A potência dos três anestésicos sobre o cronotropismo atrial é diferente da potência bloqueadora da condução nervosa. A bupivacaína é menos potente sendo a lidocaína e etidocaína equi-potentes; b) As associações lidocaína-bupivacaína, lidocaína-etidocaína e bupivacaína-etidocaína apresentam efeito aditivo, sobre o cronotropismo atrial; c) O aumento da concentração de  $\text{Na}^+$  no líquido nutriente da preparação desvia para a direita a curva da bupivacaína, interferindo na potência, o que talvez se deva à elevação da osmolaridade; d) O comportamento da bupivacaína permite aventar a hipótese de um bloqueio de captação neuronal, cocaína-símile.

Unitermos: ANESTÉSICO: local, lidocaína, bupivacaína, etidocaína; ÁTRIO DIREITO ISOLADO: cronotropismo; ANIMAL: cobaia.

OS ANESTÉSICOS locais, além de sua ação bloqueadora em nervo, são absorvidos sistemicamente e exercem efeitos em outras membranas excitáveis. O sistema nervoso central e o aparelho cardiovascular são particularmente susceptíveis a estes efeitos<sup>1,3</sup>.

Os efeitos cardíacos dos anestésicos locais têm sido estudados particularmente, pelas qualidades antiarrítmicas da lidocaína. Os primeiros relatos da ação dos anestésicos locais sobre o coração datam de 1936, quando

Mautz<sup>27</sup> demonstrou que a aplicação de procaína em músculo ventricular determinava elevação do limiar de excitabilidade. O interesse despertado por esta ação, suscitou várias pesquisas<sup>2, 23, 26, 34, 36</sup>, inclusive com os anestésicos locais de longa duração como a bupivacaína<sup>1, 8</sup>.

O mecanismo pelo qual os anestésicos locais conseguem impedir a gênese e propagação do impulso nervoso, em células excitáveis, não está totalmente esclarecido. Entretanto muitos pesquisadores estão de acordo que, ao nível da membrana neuronal, a ação bloqueadora relaciona-se com a inibição do aumento rápido da condutância ao  $\text{Na}^+$ , o qual seria responsável pela gênese do potencial de ação<sup>10, 33, 37</sup>. Outros autores admitem que haveria um antagonismo competitivo com o sódio, baseando-se no fato de que as alterações produzidas pelos anestésicos locais, em nervo isolado, são semelhantes àquelas obtidas pela retirada de  $\text{Na}^+$  do líquido nutriente e que o bloqueio seria revertido, mediante aumento da concentração extracelular de  $\text{Na}^+$ <sup>11, 12</sup>. Esta hipótese é consubstanciada pela medida direta da condutância de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  pela técnica de "voltage clamp"<sup>35, 37</sup>, e pela inibição específica dos canais de  $\text{Na}^+$  pela tetrodotoxina<sup>21</sup>. Todavia a influência dos anestésicos locais, sobre a permeabilidade da membrana, não é restrita especificamente ao  $\text{Na}^+$ , mas afeta também o movimento transmembrana do  $\text{Ca}^{++}$  e outros ions<sup>3, 20</sup>. O objetivo do presente trabalho foi estudar:

- a) A atividade da lidocaína, bupivacaína e etidocaína e de suas associações sobre a frequência atrial de cobaia;
- b) A influência da concentração de  $\text{Na}^+$ , sobre a atividade dos três anestésicos na mesma preparação.

### METODOLOGIA

Para a realização do presente estudo, utilizou-se 60 cobaias albinas (*Cavia porcellus*), adultas, de ambos os sexos, com peso entre 300 e 350 g. Os animais foram sacrificados mediante concussão cerebral e submetidos à sangria através de incisão nos grandes vasos cervicais. Após toracotomia mediana, o átrio foi retirado e preparado segundo técnica descrita por Hawkins<sup>22</sup>. A peça foi colocada em cuba, contendo 15 ml de solução nutriente mantida a 37.0°C e saturada com 95% de oxigênio, mais 5% de gás carbônico. A solução nutriente utilizada foi de Krebs-Henseleit modificada com a seguinte composição milimolar: Ácido ascórbico, 0,11; Bicarbonato de sódio, 25,00; Cloreto de cálcio, 2,50; Cloreto de potássio, 4,70; Cloreto de sódio, 113,00; Fosfato biácido de potássio, 1,10; Glicose, 11,00; Sulfato de magnésio, 1,10. Para aumento da concentração de sódio da solução nutriente, foi acrescentada 0,3 ml de solução de cloreto de sódio, a 20%. A osmolaridade de Krebs-Henseleit modificada foi de ordem de 286 mOs e após o acréscimo do cloreto de

‡ *Resumo de Dissertação de Mestrado apresentado ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, SP*

¶ *Professora Assistente do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo Anestesiologista do Hospital Brigadeiro - INAMPS - São Paulo SP*

*Correspondência para Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti Alameda Franca, 1436 apto 161 - 01422 São Paulo, SP*

*Recebido em 27 de junho de 1980*

*Aceito para publicação em 2 de setembro de 1980*

© 1980, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

sódio passou a 520 mOs. Para aumento da osmolaridade da solução nutriente, em condições normais de sódio, foi usado manitol até atingir a mesma osmolaridade conferida pelo acréscimo do cloreto de sódio.

Os experimentos foram iniciados após período de estabilização de 60 minutos. A solução nutriente foi renovada após 20 minutos do início da estabilização. A frequência atrial foi registrada em fisiógrafo E & M Narco Bio System por intermédio de miógrafo isométrico Microdisplacement Myograph Transducer F<sub>50</sub>. Durante todo o experimento a preparação foi mantida sob tensão constante de 1 g. Em cada átrio foi efetuada apenas uma curva concentração - efeito completa cumulativa (CCE), segundo a técnica de Van Rossum<sup>32</sup>, à lidocaína, à bupivacaína e à etidocaína e às suas associações e aos três anestésicos em condições de aumento da concentração de sódio e em presença do manitol. As concentrações das drogas estudadas referem-se à concentração final de sais na cuba. A determinação da osmolaridade foi realizada em amostra da solução nutriente e após adição dos agentes anestésicos, cloreto de sódio e manitol. A medida da osmolaridade foi realizada em osmômetro Fiske. O pH da solução determinado em potenciômetro pH Meter E<sub>512</sub> Metrhom Herisau, no início e no final das experiências. Os animais foram divididos em quatro grupos para as seguintes determinações:

Grupo I - Determinação das CCE aos anestésicos locais, lidocaína, bupivacaína e etidocaína. Neste grupo determinou-se as CE<sub>50</sub> (concentração molar da droga que produziu efeito igual a 50% do efeito máximo, em experimentos individuais) dos anestésicos locais: lidocaína, bupivacaína e etidocaína;

Grupo II - Determinação das CCE às associações dos anestésicos locais: lidocaína + bupivacaína; lidocaína +

etidocaína e bupivacaína + etidocaína. Os anestésicos foram associados na proporção de 4 para 1, 4 para 1 e de 1 para 1, respectivamente;

Grupo III - Determinação das CCE à lidocaína, bupivacaína e etidocaína em presença de solução nutriente acrescida de cloreto de sódio;

Grupo IV - Determinação das CCE à bupivacaína em presença de solução nutriente acrescida de manitol.

## AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

As CE<sub>50</sub> de todos os grupos experimentais foram analisadas através da análise de variância e o teste de Tuckey (Bowker & Lieberman)<sup>4</sup>. No caso da análise da variância foram utilizados os valores individuais das CE<sub>50</sub>. Os valores das CE<sub>50</sub> apresentados nas tabelas referem-se às médias geométricas dos valores individuais. Entre parênteses encontram-se os limites fiduciais. O nível de significação de 5% foi adotado para a rejeição da hipótese de nulidade.

## RESULTADOS

Grupo I - A figura 1 representa as CCE médias da lidocaína, bupivacaína e etidocaína em átrio direito isolado de cobaia. O estudo das CCE ao nível das CE<sub>50</sub> mostrou que os valores diferiam significativamente ( $p < 0,05$ ), quando comparados os efeitos da bupivacaína em relação aos efeitos da lidocaína e etidocaína (Tabela I).

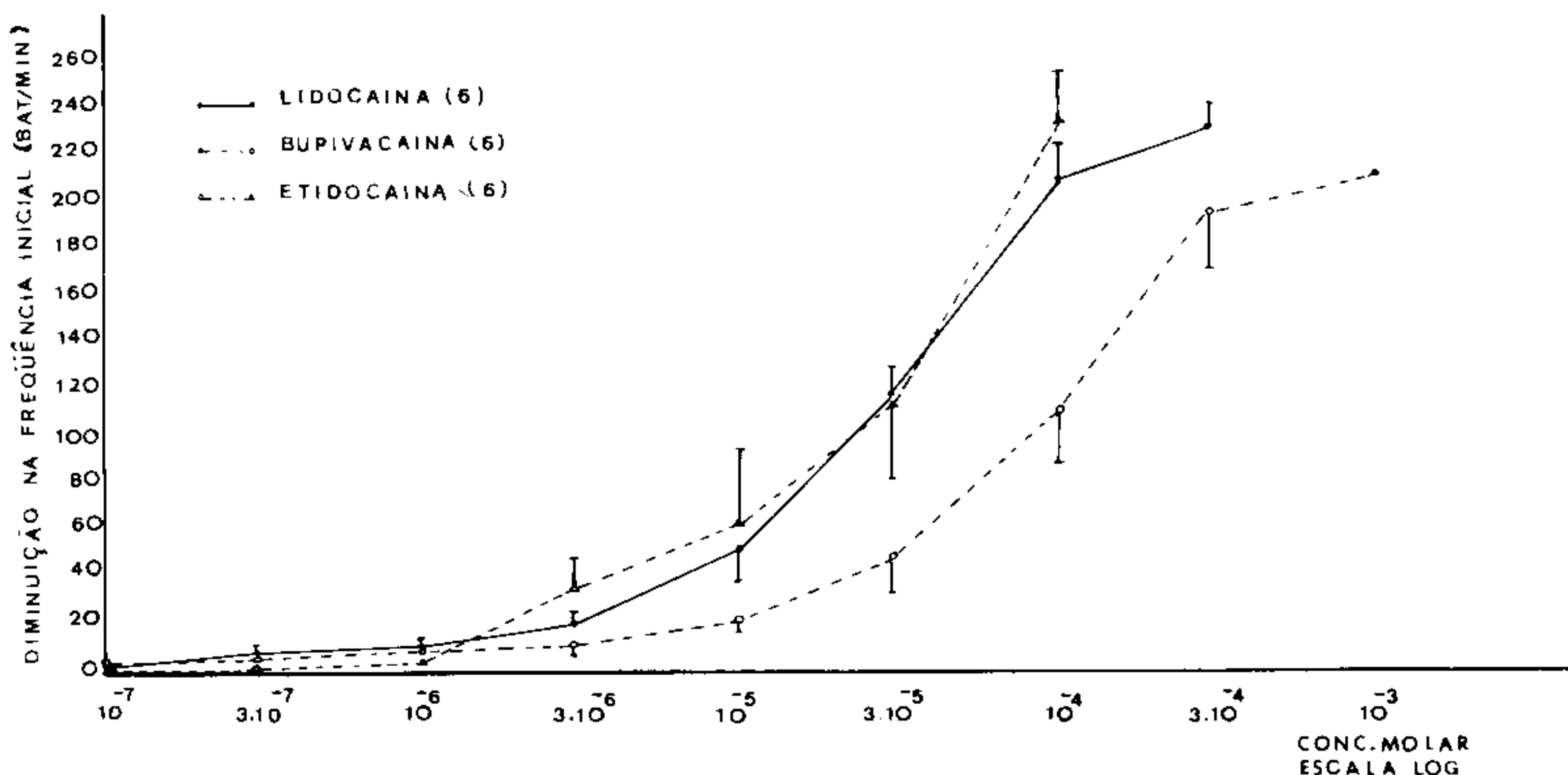


Fig. 1 Curvas concentração-efeito médias à lidocaína, bupivacaína e etidocaína, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média dos valores obtidos em 6 experimentos para cada grupo. As barras verticais indicam os erros padrões da média.



TABELA I - Médias dos valores das CE<sub>50</sub> (LF) obtidas com a lidocaína, bupivacaína e etidocaína em Krebs-Henseleit modificado, mantido à temperatura de 37°C.

Grupos	CE <sub>50</sub> <sup>a</sup> x10 <sup>-5</sup> M	N <sup>b</sup>
Lidocaína	2,75 (1,59 - 4,78)	6
Bupivacaína	6,52 (2,00 - 21,23) <sup>☆</sup>	6
Etidocaína	2,69 (1,02 - 7,10) <sup>ns</sup>	6

a - média geométrica da concentração molar de lidocaína, bupivacaína e da etidocaína que produz um efeito igual a 50% do efeito máximo (limites fiduciais)

b - número de experimentos

☆ p < 0,05

ns - não significativo para p < 0,05

Grupo II - Nas figuras 2, 3 e 4 estão representadas as CCE das seguintes associações de anestésicos locais: lidocaína + bupivacaína, lidocaína + etidocaína e bupivacaína + etidocaína. A média dos valores das CE<sub>50</sub> das

três associações de anestésicos, não diferiram significativamente quando comparadas a um dos componentes da associação usado isoladamente (Tabela II).

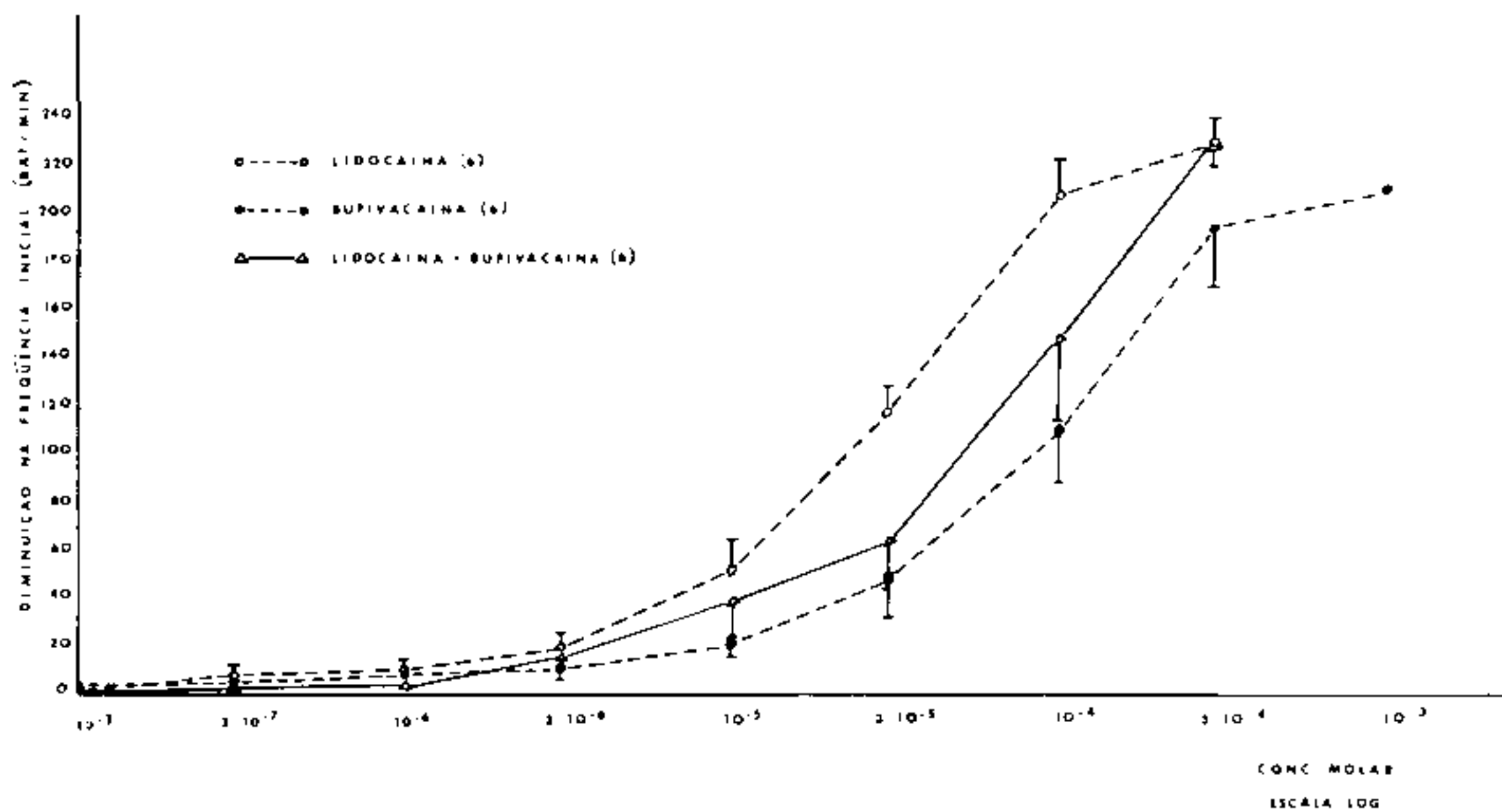


Fig. 2 Curvas concentração-efeito médias à lidocaína, bupivacaína e à associação lidocaína + bupivacaína, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média dos valores obtidos em 6 experimentos para cada grupo. As barras verticais indicam os erros padrões da média.

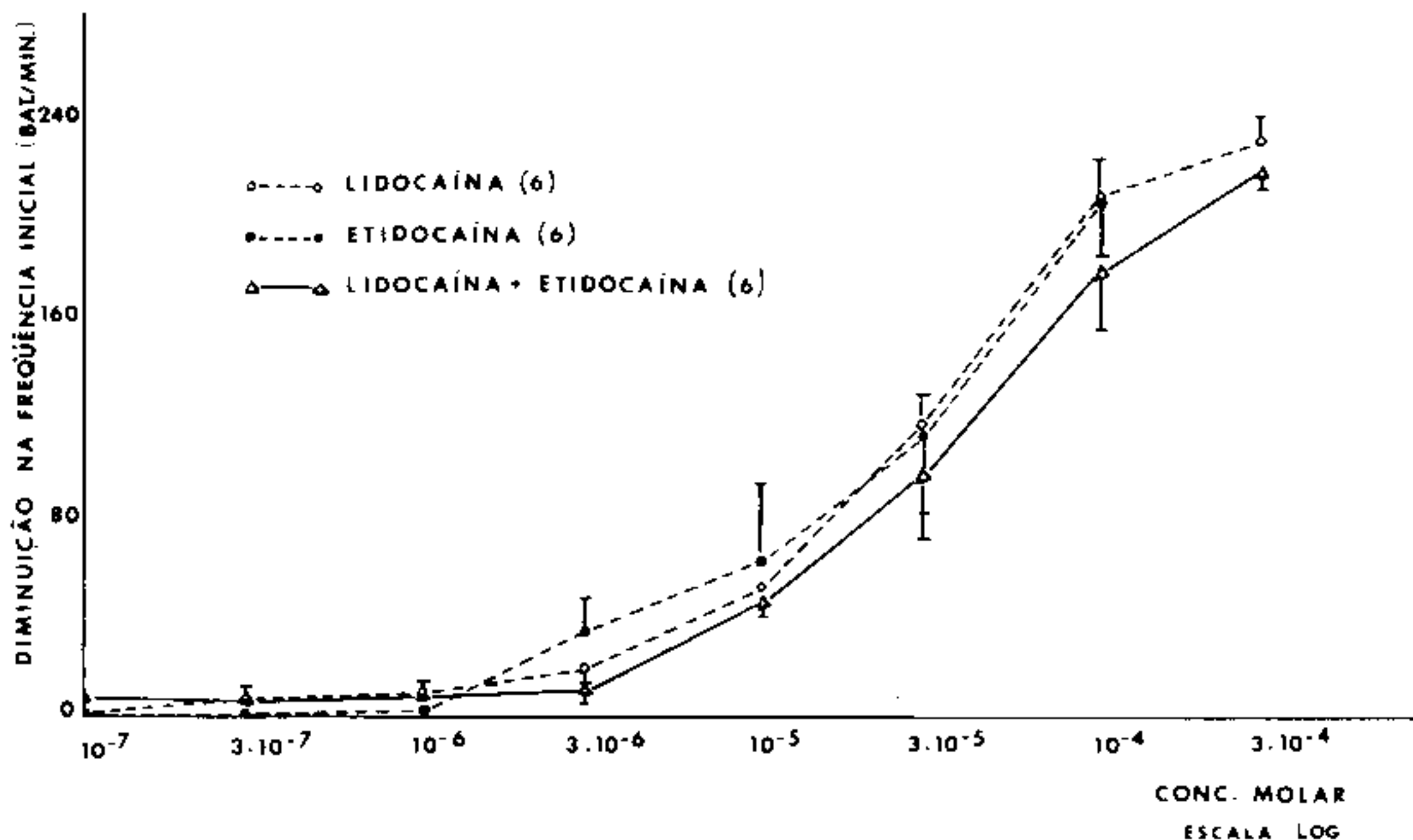


Fig. 3 Curvas concentração-efeito médias à lidocaína, etidocaína e à associação lidocaína + etidocaína, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média dos valores obtidos em 6 experimentos para cada grupo. As barras verticais indicam os erros padrões da média.

TABELA II Médias dos valores das CE<sub>50</sub> (LF) obtidas com as associações: lidocaína – bupivacaína, lidocaína – etidocaína e bupivacaína – etidocaína, em Krebs-Henseleit modificado, mantido à temperatura de 37°C.

Grupos	CE <sub>50</sub> <sup>a</sup> x 10 <sup>-5</sup> M	N <sup>b</sup>
Lidocaína + Bupivacaína	5,32 (1,81 – 15,68)ns	6
Lidocaína + Etidocaína	3,62 (1,26 – 10,43)ns	6
Etidocaína + Bupivacaína	4,29 (1,01 – 18,15)ns	6

a - média geométrica da concentração molar das associações: lidocaína + etidocaína, lidocaína + bupivacaína e bupivacaína + etidocaína que produz um efeito igual a 50% do efeito máximo (limites fiduciais).

b - número de experimentos

ns - não significativo para  $p \leq 0,05$

Grupo III - As CCE obtidas em condições de aumento da concentração de cloreto de sódio no líquido nutriente, estão representadas nas figuras 5, 6 e 7. As médias dos

valores das CE<sub>50</sub> de cada um dos anestésicos em condições de aumento de sódio no líquido nutriente diferiram significativamente ( $p < 0,01$ ) (Tabela III).

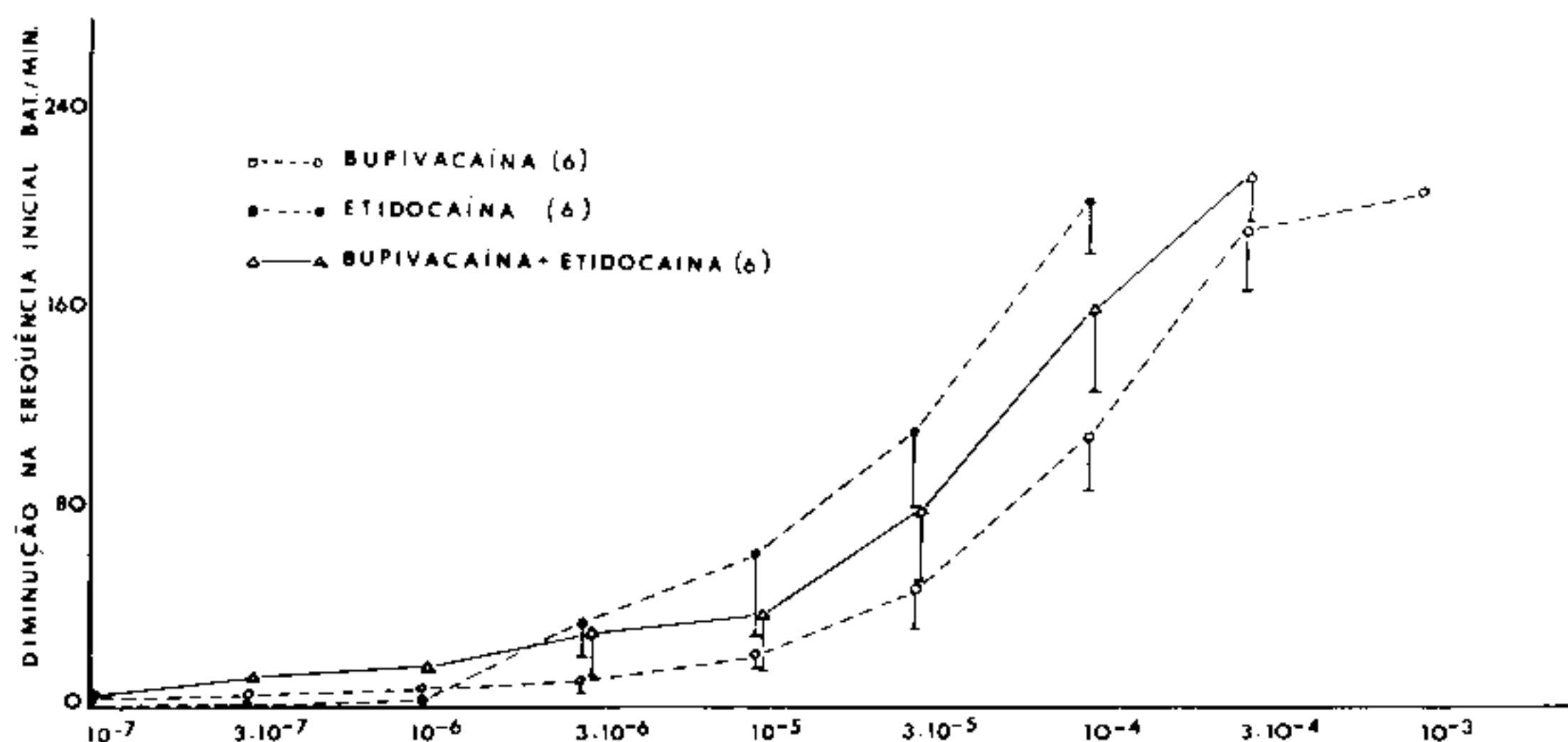


Fig. 4 Curvas concentração-efeito médias à bupivacaína, etidocaína e à associação bupivacaína + etidocaína, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média dos valores obtidos em 6 experimentos para cada grupo. As barras verticais indicam os erros padrões da média.

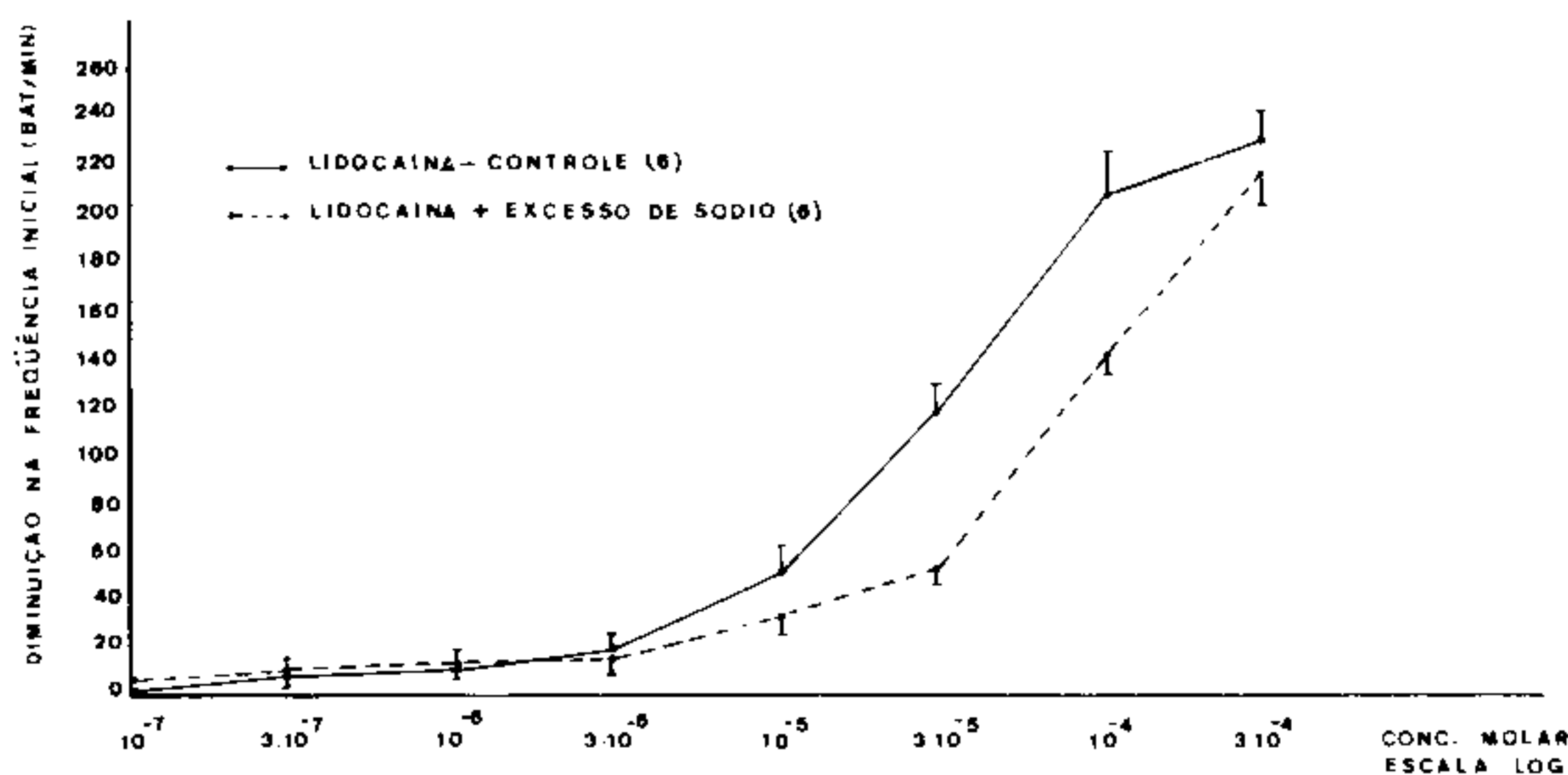


Fig. 5 Curvas concentração-efeito médias à lidocaína e à lidocaína + excesso de sódio, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média dos valores obtidos em 6 experimentos para cada grupo. As barras verticais indicam os erros padrões da média.

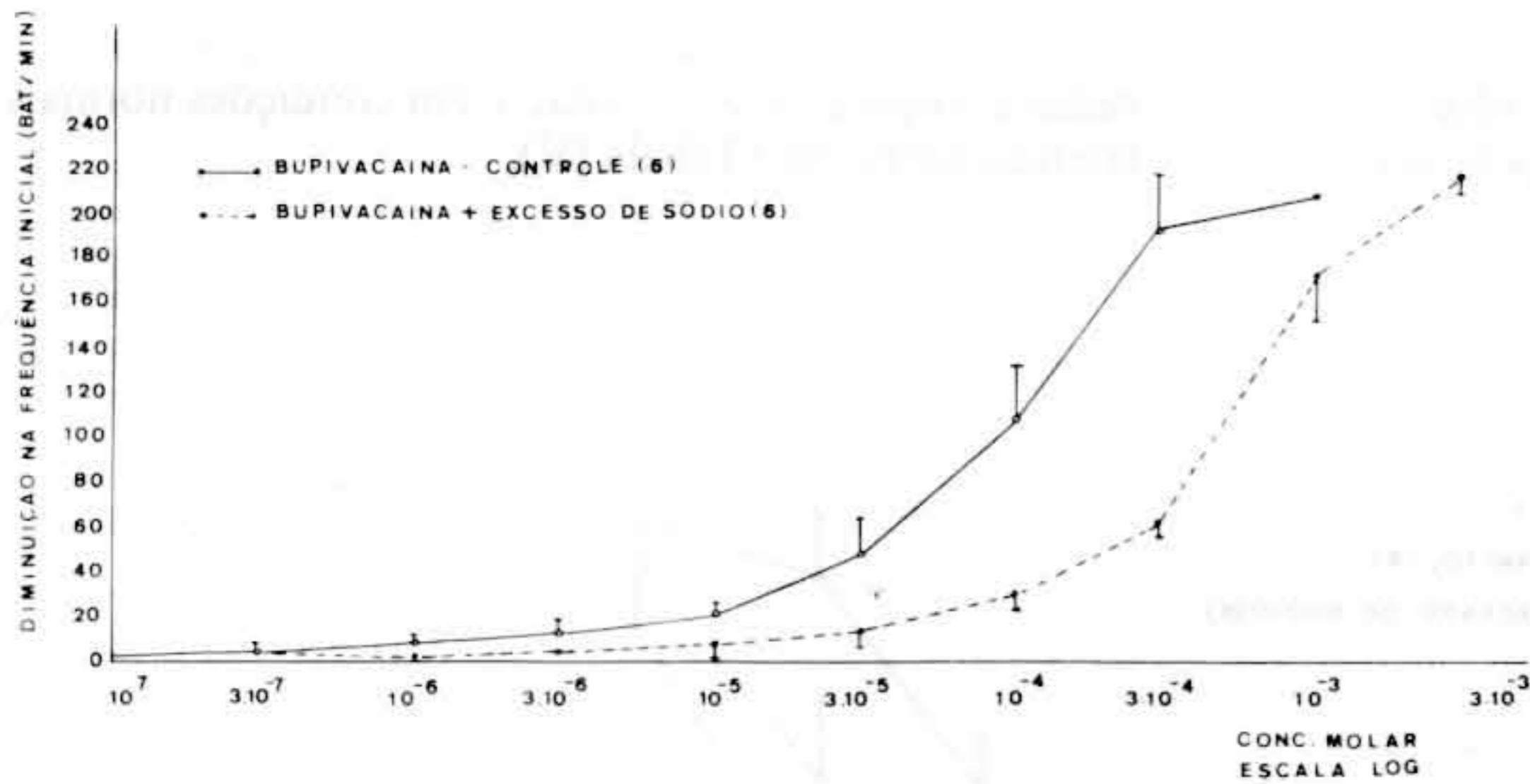


Fig. 6 Curvas concentração-efeito médias à bupivacaína e à bupivacaína + excesso de sódio, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média dos valores obtidos em 6 experimentos para cada grupo. As barras verticais indicam os erros padrões da média.

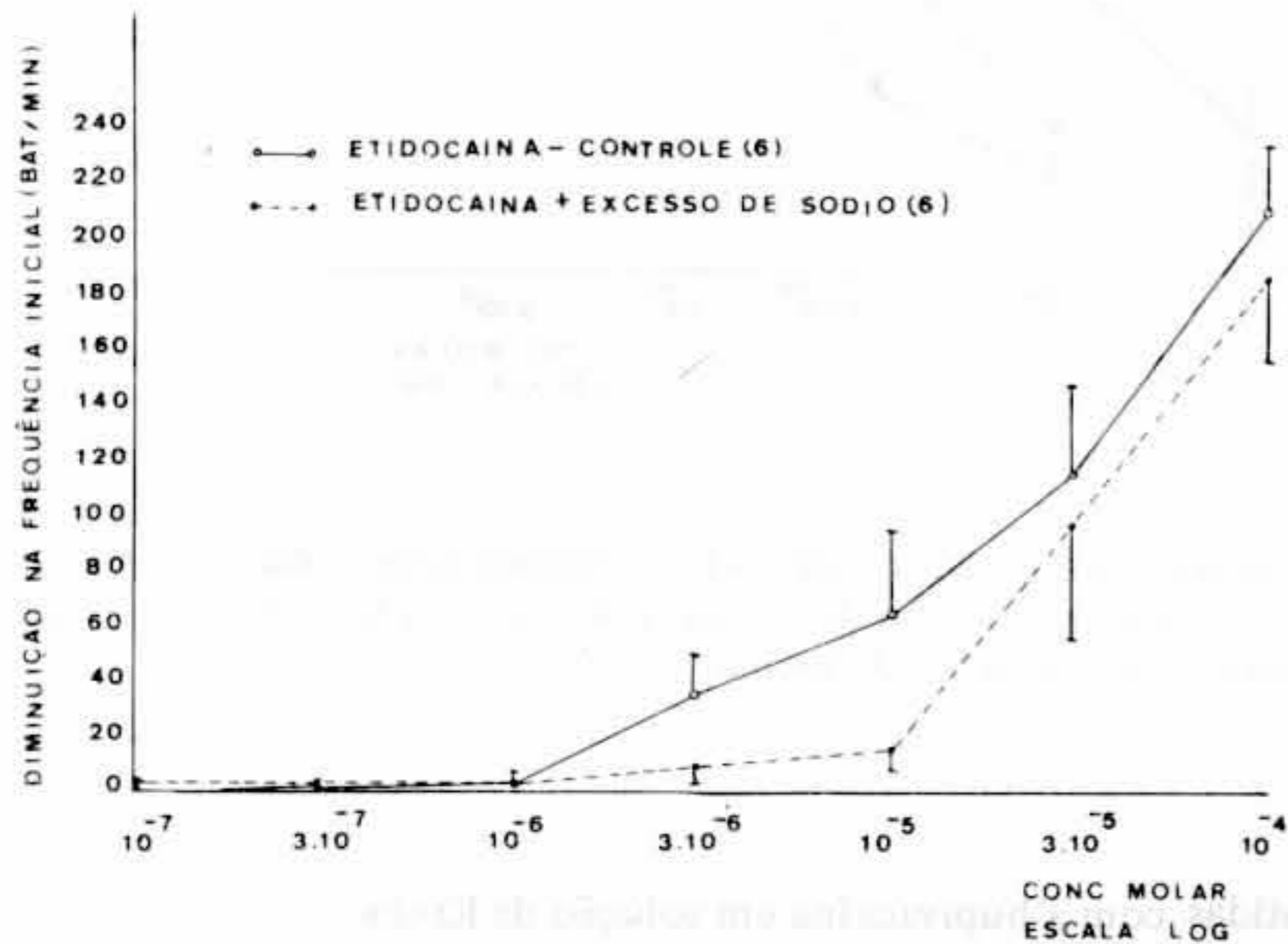


Fig. 7 Curvas concentração-efeito médias à etidocaína e à etidocaína + excesso de sódio, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média dos valores obtidos em 6 experimentos para cada grupo. As barras verticais indicam os erros padrões da média.

TABELA III Médias dos valores das CE 50 (LF) obtidas com a lidocaína, bupivacaína e etidocaína em Krebs-Henseleit modificando (286 mOs) e na presença desta solução tornada hiperosmótica mediante adição de 0,3 ml de uma solução de cloreto de sódio a 20% (520 mOs). A análise estatística foi feita tendo o grupo lidocaína + sódio como padrão.

Grupos	CE 50 <sup>a</sup> x 10 <sup>-5</sup> M	N <sup>b</sup>
Lidocaína	2,75 (1,59 - 4,78)	6
Lidocaína - sódio	6,50 (4,97 - 8,50) ns	6
Bupivacaína	6,52 (2,00 - 21,23) *	6
Bupivacaína - sódio	56,11 (37,10 - 84,86)	6
Etidocaína	2,69 (1,02 - 7,10)	6
Etidocaína - sódio	3,66 (1,84 - 7,29) ns	6

a - média geométrica da concentração molar da lidocaína, bupivacaína e da etidocaína que produz um efeito igual a 50% do efeito máximo (limites fiduciais).

b - número de experimentos

\* p < 0,05

ns - não significativo para p < 0,05



Grupo IV - A figura 8 representa as CCE médias da bupivacaína em condições normais de sódio no líquido nutriente, em solução enriquecida de cloreto de sódio e na presença de solução hiperosmótica conferida pelo ma-

nitól. As  $CE_{50}$  da bupivacaína em presença do manitol, diferiram significativamente ( $p < 0,01$ ), quando comparadas à bupivacaína + sódio e em condições normais do líquido nutriente (Tabela IV).

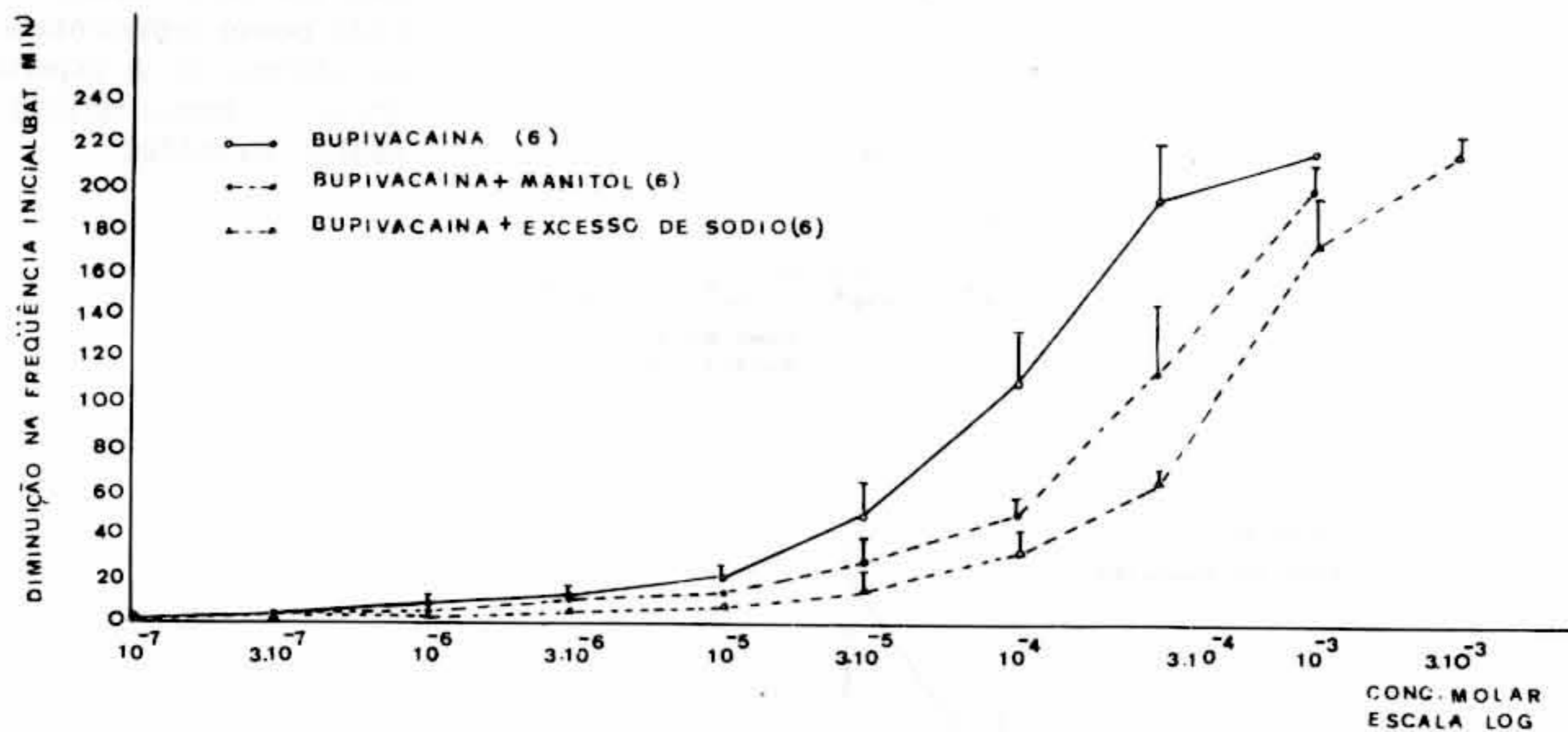


Fig. 8 Curvas concentração-efeito médias à bupivacaína, bupivacaína + excesso de sódio e bupivacaína + manitol, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média dos valores obtidos em 6 experimentos para cada grupo. As barras verticais indicam os erros padrões da média.

TABELA IV Médias dos valores das  $CE_{50}$  (LF) obtidas com a bupivacaína em solução de Krebs-Henseleit modificada (286 mOs) e na presença desta solução tornada hiperosmótica (520 mOs) mediante a adição de 0,3 ml de solução de cloreto de sódio a 20% ou mediante a adição de manitol. A análise estatística foi feita tendo o grupo bupivacaína como controle.

Grupos	$CE_{50}^a$ $\times 10^{-5} M$	N <sup>b</sup>
Bupivacaína	6,52 ( 2,00 – 21,23)	6
Bupivacaína + Sódio	56,11 (37,10 – 84,86) <sup>**</sup>	6
Bupivacaína + Manitol	27,96 (16,10 – 48,59) <sup>*</sup>	6

a - média geométrica da concentração molar da bupivacaína que produz um efeito igual a 50% do efeito máximo (limites fiduciais).

b - número de experimentos

<sup>\*</sup>  $p \leq 0,05$

<sup>\*\*</sup>  $p \leq 0,01$

## DISCUSSÃO

Os anestésicos locais exercem ação depressora sobre as células excitáveis. Considerando que o bloqueio do potencial de ação neuronal é a principal finalidade terapêutica dessas drogas, os estudos pré-clínicos são realizados em nervos. Estes estudos visam determinar a potência da droga, a latência e a duração do bloqueio da condução. O estudo dessas propriedades farmacológicas dos anestésicos locais é realizado, tomando-se como droga padrão um outro anestésico, que nos casos dos anestési-

cos de ligação amida é a lidocaína<sup>14</sup>. Os dados obtidos em estudos pré-clínicos indicam maior potência da bupivacaína e de etidocaína, em relação à lidocaína, ao nível da fibra nervosa. Segundo Covino<sup>14</sup>, a bupivacaína e a etidocaína apresentam potência quatro vezes superior à da lidocaína. Estes dados foram obtidos através da determinação da concentração do anestésico necessária para reduzir em 50% a amplitude do potencial de ação do nervo. Estas relações de potência foram observadas em clínica através dos bloqueios de nervos periféricos e epidural<sup>1, 7, 24, 29</sup>.



As características farmacológicas apresentadas pelos anestésicos quanto à potência, latência e duração de ação, justificam o uso em clínica, de associações<sup>9</sup>. As associações foram usadas entre ésteres - amida e amida - amida<sup>5, 8, 16, 25, 28</sup>. Embora o método tenha suscitado discordância quanto à toxicidade<sup>17</sup>, Moore e col<sup>28</sup> justificam a associação entre ésteres e amida, por serem diferentes quanto à biotransformação. É referido que a lidocaína e etidocaína quando injetadas por via venosa, em macacos, apresentam toxicidade aditiva<sup>30</sup>.

Em virtude da ação depressora cardíaca ser um dos efeitos proeminentes dos anestésicos locais, entendemos ser útil estabelecer suas relações de potência ao nível do miocárdio atrial. Não encontramos referências quanto à comparação de potências relativas destes três anestésicos, bem como de suas associações, em nível de miocárdio atrial. Os resultados obtidos permitem concluir que a lidocaína, bupivacaína e etidocaína promovem diminuição do cronotropismo atrial, efeito que é dose dependente. Após a parada atrial, a substituição da solução nutriente por solução isenta de anestésico, determinou reversão de efeito, permitindo concluir que em átrio, o efeito dos anestésicos locais estudados também é reversível. A menor potência da bupivacaína na diminuição da frequência atrial é um dado que diverge daqueles referidos na literatura quanto à potência desses anestésicos em nervo. De Oliveira<sup>19</sup> refere que, em cães, a bupivacaína praticamente não altera a frequência cardíaca, embora determine diminuição do débito cardíaco, que é acompanhado da elevação da pressão arterial média. Este resultado é atribuído pelo autor a um efeito vasoconstritor direto sobre a resistência periférica, atividade esta já referida também para a mepivacaína<sup>15</sup>. Esses estudos aliados à nossa observação de que em átrio a bupivacaína é menos potente, permite a suposição de que este anestésico apresente uma atividade bloqueadora da captação neuronal das catecolaminas, tipo cocaína. A semelhança estrutural entre a mepivacaína e a bupivacaína consubstancia a hipótese proposta. Entretanto a comprovação desta propriedade será objeto de estudo experimental em nosso laboratório. A investigação do efeito da associação de anestésicos em átrio isolado de cobaia, objetivou comparar suas potências. As CCE das associações foram confrontadas às CCE de cada um dos componentes da mistura. Não se obteve com as proporções utilizadas, em nervo, respectivamente 4:1, 4:1 e 1:1, uma variação estatisticamente significativa quanto ao efeito cronotrópico negativo. Estes dados obtidos permitem inferir que não existe potenciação de efeito com o uso de associação de anestésicos, no que se refere ao cronotropismo.

**AGRADECIMENTO:** *À Prof. Célia Cebrian Araujo Reis, orientadora desse trabalho, pelos ensinamentos científicos, amizade e dedicação. Aos Professores, Dorothy Nigro, Regina Scivoletto, Seizi Oga e Zuleika Bruno Fortes pelas valiosas sugestões. À Astra Química do Brasil Ltda e ao Dr. Carlos Pereira Parsloe pelos inestimáveis préstimos.*

**Simonetti M P B** — Comparative study of the effects of lidocaine, bupivacaine and etidocaine on guinea-pig isolated right atria. *Rev Bras Anest* 30: 6: 423 - 430, 1980

To verify the effects of local anesthetics on myocardial tissue the author determined the individual EC 50 to lidocaine, bupivacaine and etidocaine on right isolated atria of guinea-pigs which were compared to the EC 50 to the following mixtures: lidocaine + bupivacaine; lidocaine + etidocaine and bupivacaine + etidocaine in the proportions of 4:1, 4:1 and 1:1, respectively. The influence of Na<sup>+</sup> concentration on the lidocaine, bupivacaine and etidocaine effects was also studied.

The author concluded that: a) Lidocaine and etidocaine were equipotent whereas bupivacaine was the least potent on

Das hipóteses formuladas sobre o mecanismo de ação dos anestésicos locais em nervo, diversos autores aceitam que esta ação bloqueadora deve-se à inibição da condução ao Na<sup>+</sup><sup>11, 33, 37</sup>. Narahashi e col<sup>31</sup> após estudos com tetrodotoxina e procaína em axônio gigante da lula, sugerem que aquele mecanismo seria devido a uma obstrução de canais de sódio, no interior da membrana. Em razão deste mecanismo, pesquisas estão sendo realizadas no sentido de obtenção de anestésicos locais a partir da estrutura das toxinas marinhas, por serem estas seletivas para canais de sódio.

Condouris<sup>10</sup>, refere-se à influência da diminuição de sódio na potencialização do bloqueio pela cocaína, e Condouris & Lagomarsino<sup>12</sup>, trabalhando em animais adrenalectomizados, verificaram que a cocaína se apresentava mais potente nas condições em que a concentração de sódio no líquido extracelular estava diminuída. Com base nestes trabalhos, procurou-se verificar se o aumento de sódio no líquido nutriente era capaz de interferir com a potência bloqueadora dos anestésicos locais estudados ao nível do miocárdio atrial. Em nossos experimentos esperava-se uma redução na potência anestésica, uma vez que a concentração de sódio no líquido nutriente era aumentada. Verificamos que o aumento do sódio, na solução nutriente, altera apenas a potência da bupivacaína. O fato da potência da lidocaína e da etidocaína não terem sido alteradas de forma significativa, poderia ser explicado considerando-se a concentração de sódio insuficiente para antagonizar os efeitos da lidocaína e da etidocaína, por serem mais potentes. O antagonismo conferido pelo sódio em concentrações variadas, poderá ser objeto de futuras investigações nas mesmas condições experimentais. O desvio das CCE da bupivacaína, em presença de maior concentração de sódio no líquido nutriente, pode ser atribuído: a) menor potência em miocárdio atrial, portanto passível de um antagonismo pela concentração de sódio utilizada; b) efeito da osmolaridade pela concentração de sódio utilizada. Referência sobre o antagonismo osmótico foi dada por Sakate e col<sup>32</sup> quando estudaram a influência da bupivacaína sobre o inotropismo em átrio direito isolado de cobaia com vários agentes osmóticos. Para verificar a influência da osmolaridade sobre o cronotropismo atrial, realizamos as CCE nos três anestésicos em condições de hiperosmolaridade da solução nutriente conferida por um agente osmótico predominantemente extracelular. Apenas a bupivacaína apresentou desvio à direita, estatisticamente significativo.



the right isolated atria. This could be explained, at least in part, by a possible neuronal uptake blockade induced by bupivacaine; b) All the anesthetic mixtures studied presented an additive effect on the right isolated atria cronotropism; c) The enhanced  $\text{Na}^+$  concentration shifts to the right the CEC of bupivacaine at the EC 50 level, but an influence on the osmolarity could not be discarded.

**Key - Words:** ANESTHETIC: local, lidocaine, bupivacaine, etidocaine; RIGHT ISOLATED ATRIA: cronotropism; ANIMAL: guinea-pig.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albert J , Lofstrom B – Bilateral ulnar nerve blocks for the evaluations of local anesthetic agents. *Acta Anaesth Scand* 9:1 - 12, 1965.
2. Bigger J T , Mandel W J – Effect of lidocaine on the electrophysiological properties of ventricular muscle and Purkinje fibers. *J Clin Invest* 49: 63 - 77, 1970.
3. Blaustein M P , Gouldman D E – Competitive action of calcium and procaine on Lobster axon. A study of the mechanism of action of certain anesthetics. *J Gen Physiol* 49: 1043 - 1063, 1966.
4. Bowker A H , Lieberman C J – Handbook of Industrial Engineering and Management. 1.<sup>a</sup> Ed Stanford California, Prentice-Hall Inc, 1955 912 - 919.
5. Braz J R C , Vianna P T G , Castiglia Y M M , Vane L A , Carvalho I L , Batista Neto B – Efeitos da bupivacaína e da associação bupivacaína-lidocaína no bloqueio peridural. *Rev Bras Anest* 28: 568 - 577, 1978.
6. Brindenbaugh P O , Tucker G T , Moore D C , Brindenbaugh L D , Thompson G E – Etidocaine: clinical evaluation for intercostal nerve block and lumbar epidural block. *Anesth Analg* 52:407 - 413, 1973.
7. Bromage P R , Gertel M – An evaluation of two new local anesthetics for major conduction blockade. *Cand Anaesth Soc J* 17: 557 - 564, 1970.
8. Bromage P R , Gertel M – Improved brachial plexus blockade with bupivacaine hydrochloride and carbonated lidocaine. *Anesthesiology* 36: 479 - 497, 1972.
9. Bromage P R – Epidural Analgesia. 1.<sup>a</sup> Ed. Philsdelphia, W B Saunders Co, 1978, 283 - 346.
10. Condouris G A – A study on the mechanism of action cocaine on amphibian peripheral nerve. *J Pharmac Exp Ther* 131: 243 - 249, 1961.
11. Condouris G A – Mechanism of peridural nerve block. *Biochem Pharmac* 8: 330 - 336, 1961.
12. Condouris G A , Lagomarsino W E – Adrenalectomy in rats and its influence on local anesthesia of peripheral nerves. *J Pharmacol Exp Ther* 152: 417 - 424, 1966.
13. Covino B G – Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology* 35: 158 - 167, 1971.
14. Covino B G – New local anesthetics for pain therapy. *Advance in Neurology*. New York, vol 4, Raven Prese, 1974, 463 - 470.
15. Covino B G , Vassallo H G – Local Anesthetics. Mechanisms of Action and Clinical Use. New York, Grune & Stratton, 1976, 123 - 148.
16. Cunningham N L , Kaplan J A – A rapid-onset, long-acting regional anesthetic technique. *Anesthesiology* 41: 509 - 511, 1974.
17. Daos F G , Lopes L , Virtue R W – Local anesthetic Toxicity modified by oxygen and by combination of agents. *Anesthesiology* 23: 755 - 761, 1962.
18. de Jong R H – Local Anesthetics, 2nd ed Springfield, Illinois, Charles C Thomas Publisher, 1977, 115 - 150.
19. de Oliveira L F – Análise experimental dos efeitos sistêmicos dos anestésicos locais. *Rev Bras Anest* 28: 578 - 601, 1978.
20. Feinstein M B – Inibition of contraction and calcium exchangeability in rat uterus by local anesthetics. *J Pharmac Exp Ther* 152: 516 - 524, 1966.
21. Hille B – Common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. *Nature* 210: 1220 - 1222, 1966.
22. Hawkins D F – Studies on veratum alkaloids. XXXIV. Actions of veratramine on spontaneously beating guinea pig atrium preparations. *J Pharmacol Exp Ther* 137: 307 - 312, 1962.
23. Lieberman N A , Harris R S , Kartz R I , Lipschutz H M , Dolgin M , Ficher V J – The effects of lidocaine on the electrical and mechanical activity of the heart. *Am J Cardiol* 22: 375 - 380, 1968.
24. Lund P C , Cwik J C , Pagdanganan R T – Etidocaine - A new long acting local anesthetic agent: A clinical evaluation. *Anesth Analg* 52: 482 - 493, 1973.
25. Magri A , Almeida A P , Russo R P – Bupivacaína em anestesia peridural para cirurgia proctológica orificial. *Rev Bras Anest* 23: 52 - 60, 1973.
26. Mandel W J , Bigger J T – Electrophysiologic effects of lidocaína on isolated canine and rabbit atrial tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 178: 81 - 93, 1971.
27. Moe G K , Abildskov J A – Substâncias antiarrítmicas, em *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Goodman & Gilman. 5.<sup>a</sup> ed Guanabara-Koogan, 1975, 610 - 629.
28. Moore D C , Brindenbaugh L D , Brindenbaugh P O , Thompson G E , Tucker G T – Does componding of local anesthetic agents increase their toxicity in humans? *Anesth Analg* 51: 579 - 585, 1972.
29. Moore D C , Brindenbaugh L D , Brindenbaugh P O , Thompson G E – Bupivacaine Hydrochloride: a sumary of investigational use in 3274 cases. *Anesth Analg* 50: 856 - 872, 1971.
30. Munson E S , Paul W L , Embro W J – Central-nervous-system toxicity of local anesthetic mixtures in monkeys. *Anesthesiology* 46: 179 - 183, 1977.
31. Narahashi T , Anderson N C , Moore J N – Comparison of tetrodotoxyn and procaine in ternally perfused squid giant axons. *J Gen Physiol* 50: 1413 - 1428, 1967.
32. Sakate M , Yamaguti , Ramos A C – Osmotic antagonism of the depressive action of bupivacaine on isolated guinea pig atria. In *Congresso Latino Americano de Farmacologia*, 7.<sup>o</sup> São Paulo, 1978, 159.
33. Shanes A M – Drug and ion effects in frog muscle. *J Gen Physiol* 33: 729 - 744, 1950.
34. Singh B N , Williams E M V – Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and dephenilhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. *Circ Res* 29: 286 - 295, 1971.
35. Strichartz G R – The inhibition os sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine. *J Ge Physiol* 62: 37 - 57, 1973.
36. Sugimoto T , Schaal S F , Dunn N M , Wallace A C – Electrophysiological effects of lidocaine in awake dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 166: 146 - 1501, 1969.
37. Taylor R E – Effect of procaine on electrical properties of squid axon membrans. *Am J Physiol* 196: 1071 - 1078, 1959.
38. Van Rossum J M – Cumulative dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn ther* 143: 299 - 330, 1963.