

EXCITABILIDADE DE MEMBRANA E MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS (*)

DR. G. SUAREZ-KURTZ (**)

O mecanismo de ação dos anestésicos locais é estudado, tendo por base dois aspectos importantes: a influência do estado de ionização da droga em suas ações e efeitos e a interação da mesma com a captação e transporte do cálcio radioativo em nervo periférico.

Com esta finalidade verifica-se o efeito dos anestésicos locais no potencial de ação da fibra nervosa, determinando-se o grau de bloqueio da condução nervosa produzida por uma concentração de anestésico local pré-estabelecida. Observou-se também o efeito da concentração de cálcio na solução de Ringer sobre o bloqueio da condução nervosa e os efeitos dos anestésicos locais na captação do Ca radiativo por nervos e tendões. Os anestésicos locais empregados foram a benzocaína e a dibucaína.

Os resultados confirmam as experiências de outros autores, indicando que os anestésicos locais bloqueiam a excitabilidade nervosa por meio de dois mecanismos de ação distintas: a diminuição da conductância da membrana pela ação do radical lipofílico dos anestésicos locais por compressão dos "poros" ou "canais" de sódio e potássio ou por competição da forma catiônica com o cálcio, na fixação de locais de controle da permeabilidade ao sódio.

O presente trabalho reúne os nossos estudos sobre os mecanismos de ação dos anestésicos locais na condução nervosa. Dois aspectos foram particularmente investigados:

- 1 — a influência do estado de ionização do anestésico local em suas ações e efeitos;
- 2 — a interação dos anestésicos locais com a captação e transporte de cálcio radiativo em nervo periférico.

(*) Os resultados aqui apresentados se baseiam no trabalho «Effects of local anesthetics on radiocalcium binding in nerves» publicado no *European J. Pharmacol.*, 1970, 10:91 (por G. Suarez-Kurtz, C. P. Bianchi e P. Krupp).

(**) Pesquisador-Conferencista do Conselho Nacional de Pesquisa.

Os anestésicos locais mais usados são, em sua maioria, aminas terciárias (mais raramente, aminas secundárias) existindo, portanto, em solução sob as formas ionizadas (catiônica) e não-ionizada. A concentração de cada fração depende da constante de dissociação do composto ($pK'a$) e do pH da solução e pode ser obtida a partir da seguinte equação:

$$pH - pK'a = \log \frac{(BH +)}{(B)}, \quad (1)$$

em que $(BH +)$ é a concentração da fração ionizada e (B) a da base não dissociada. As propriedades físico-químicas das duas frações são diferentes: o cationte é muito mais solúvel em água do que em lipídios, ao passo que a forma não-ionizada é muito mais lipofílica. Os anestésicos locais comumente usados têm $pK'a$ entre 7.8 e 9.0, existindo, assim, predominantemente sob a forma catiônica em valores fisiológicos de pH. Nessas condições, a fração não-ionizada contribui apenas com cerca de 10 a 20 por cento da concentração total do anestésico local em solução. No entanto, esta fração é de máxima importância uma vez que a difusão do composto através do tecido conjuntivo e das membranas celulares, até atingir os seus locais de ação, só ocorre sob a forma não-ionizada.

Admite-se que as formas ionizada e não-ionizada da molécula do anestésico local tenham propriedades farmacológicas distintas o que tem sido investigado, comparando-se os efeitos do anestésico local em diferentes valores de pH em que há predominância de uma forma ou outra no meio extracelular. Sinergismo e antagonismo entre as duas formas foram então observados.

Nos casos de sinergismo, a questão é determinar qual das formas é a mais potente, tendo-se em mente que o efeito do composto em pH alcalino, comparado com o obtido em pH neutro ou levemente ácido, não significa que a forma não-ionizada seja a mais potente. Com o aumento do pH da solução, a fração não-dissociada, solúvel em lipídios, aumentando conseqüentemente maior a penetração do anestésico nas membranas celulares, assim como a sua concentração nos locais de ação. Este aspecto foi observado por Ritchie e Greengard⁽¹²⁾, que conseguiram separar experimentalmente a influência do estado de ionização na ação medicamentosa, aplicando o anestésico local em solução alcalina e, após determinado intervalo de tempo, trocando a solução que banha a preparação por outra de pH neutro, não contendo anestésico. Admitindo que o pH da membrana superficial acom-

panha parcialmente as alterações de pH do meio extracelular, os autores sugeriram que o aumento ou a diminuição do bloqueio quando se altera o pH da solução externa, indica qual das duas formas da molécula do anestésico local é a mais potente em seus efeitos sobre a membrana ^(13,14,15). Utilizando esse procedimento, os autores demonstraram que a forma catiônica dos anestésicos locais é a mais eficiente no bloqueio da condução nervosa.

O procedimento de Ritchie e Greengard foi utilizado em nosso estudo sobre o bloqueio da condução nervosa por determinados anestésicos locais e a influência dessas substâncias na captação e dessaturação de cálcio radioativo em nervos periféricos. Procuramos, também distinguir os efeitos das formas ionizada e não-ionizada desses compostos a fim de constatar um possível mecanismo de ação específico para cada forma em sua ação sinérgica no bloqueio da excitabilidade da membrana superficial de nervos periféricos.

Experimentalmente, há provas relevantes da interação dos anestésicos locais com o íon cálcio na membrana celular. Frankenhaeuser e Hodgkin ⁽²⁾ observaram, em experiências de clampeamento de voltagem em axônio de lula, que tanto a procaína como a elevação da concentração de cálcio no meio extracelular prolongam o tempo necessário para a corrente de entrada do sódio atingir os seus valores máximos quando a membrana é clampeada em um determinado valor. Os mesmos agentes atuam sinergicamente, aumentando o limiar de excitabilidade de células ganglionares da rã; no entanto, o bloqueio do potencial de ação provocado pela cocaína nessa preparação é antagonizado pelo aumento da concentração de cálcio no meio externo ⁽¹⁾. Outro exemplo de antagonismo entre o cálcio e os anestésicos locais foi descrito por Blaustein e Goldman ⁽⁴⁾ em relação ao efeito da procaína na condutância da membrana superficial de axônio de lagosta. Feinstein ⁽⁶⁾ demonstrou que as aminas terciárias anestésicas locais interferem com a fixação do cálcio a fosfolipídios extraídos de tecido nervoso. Baseado nesses resultados, Feinstein sugeriu, como mecanismo de ação dos anestésicos locais, o antagonismo competitivo entre esses medicamentos e o íon cálcio na fixação à membrana superficial em sítios relacionados com o controle da excitabilidade celular.

Procuramos investigar esta hipótese mediante o estudo dos efeitos de anestésicos locais na captação e dessaturação de cálcio radioativo em nervo ciático de rã. As experiências foram realizadas em preparações em que se removia o epineuro, a fim de facilitar a difusão das substâncias até os seus locais de ação na membrana superficial. Para estudar a

possível diferença entre os efeitos das formas ionizada e não-ionizada na fixação e nos fluxos de cálcio radioativo, foram usadas soluções de dibucaína e de benzocaína com pH 7.2 e 9.2.

A dibucaína é uma amina terciária de pK'a 8.5, predominando a forma catiônica em pH 7.2 e a forma não-dissociada em pH 9.2. A benzocaína (p-amino-benzoato de etila) é um éter do ácido benzóico desprovido do grupamento amina terciária ou secundária, encontrado na grande maioria dos anestésicos locais: seu pK'a é 3.2 e, assim, existe essencialmente na forma não-ionizada na faixa de pH em que foi utilizada.

MÉTODOS

As experiências foram realizadas em nervo ciático e em tendão de Aquiles de rã (*R. pipiens*). Para a remoção do epineuro seguiu-se a técnica de Feng e Liu (⁷).

Na primeira série de experiências, os nervos foram montados em banho do tipo descrito por Strobel e Bianchi (²²) e o potencial de ação foi medido pela técnica da separação de sacarose ("sucrose gap"), (²¹). Estímulos supramaximais, de 0.5 msec de duração, foram aplicados ao nervo por meio de eletrodos bipolares a cada 2.5 minutos. Os potenciais de ação provocados foram acompanhados em osciloscópio (Tektronix 561B) e registrados por meio de câmara fotográfica (Grass, C4).

Os nervos foram equilibrados em solução de Ringer pH 9.2 durante 1 hora antes da aplicação do anestésico. A redução de amplitude do potencial de ação, produzida pelo anestésico local, foi expressa como alteração porcentual dos valores iniciais de controle. Em determinadas experiências, estudou-se a influência do aumento da concentração de cálcio na solução de Ringer sobre o bloqueio provocado pelos anestésicos locais, aumentando-se para isso a concentração de CaCl₂ de 1.0 para 10.0 mM durante o bloqueio. A isotonicidade da solução foi mantida por meio de redução equivalente na concentração de NaCl.

Na segunda série estudaram-se os efeitos dos anestésicos locais na captação e dessaturação de cálcio radioativo (⁴⁵Ca) em pares de nervos ciáticos e em pares de tendões de Aquiles. Em cada experiência o par de nervos ou de tendões de um mesmo animal foi montado em bastões de vidro, sendo um dos elementos do par usado como controle do elemento contralateral que recebia tratamento com o anestésico local.

Em resumo, o procedimento experimental consistia em incubar a preparação durante 5 minutos com solução de Ringer contendo ⁴⁵Ca, na presença ou na ausência de anestésico

local. A seguir observa-se a dessaturação do ^{45}Ca captado pelo tecido e usando-se o método descrito por Shanes e Bianchi (18,24) calculava-se a quantidade de isótopo radioativo incorporado ao tecido.

RESULTADOS

1 — *Efeitos dos anestésicos locais no potencial de ação*

Realizamos experiência a fim de determinar o grau de bloqueio da condução nervosa produzido por 0.015 mM de dibucaína e 1.0 mM de benzocaína. Os resultados obtidos estão na figura 1. A benzocaína em solução de Ringer com pH de 9.2 reduziu, após 15 minutos, a amplitude do potencial de ação a $17.2 \pm 2,4\%$ (n=5) de seu valor inicial. A exposição dos nervos à dibucaína em pH 9.2 durante 60 minutos resultou em redução da amplitude do potencial de ação a $8.1 \pm 2,4\%$ (n=5) dos valores de controle; a substituição da solução anestésica local de pH 9.2 por outra de pH 7.2 provocou imediato aumento do bloqueio; após cinco minutos, a amplitude do potencial de ação estava reduzida a $19.8 \pm 7.3\%$ dos valores iniciais. Contrastando com o efeito marcante do pH externo sobre o bloqueio provocado pela dibucaína, a redução do potencial de ação produzida pela benzocaína não se alterou em experiências de controle, com a variação do pH de 9.2 para 7.2; resultado semelhante foi descrito por Ritchie e Ritchie (14) com relação ao nervo vago de coelho.

2 — *Efeito da concentração de cálcio na solução de Ringer sobre o bloqueio da condução nervosa provocado pela benzocaína e pela dibucaína.*

A observação feita por Aceves e Machne (1), de que o aumento da concentração de cálcio no meio extracelular antagonizava o efeito da procaína sobre a excitabilidade celular, levou-nos a investigar o efeito de 10.0 mM de cálcio (10 vezes a concentração normal de cálcio na solução de Ringer empregada) no bloqueio provocado pela dibucaína e pela benzocaína.

O aumento da concentração de cálcio de 1.0 para 10.0 mM intensificou o bloqueio provocado pela benzocaína. Esse efeito era reversível pois o aprofundamento do bloqueio desapareceu ao se recolocar o nervo em solução de Ringer com 1.0 mM de cálcio, e podia ser reproduzido repetidas vezes (figura 2-A). Efeito semelhante ao descrito para a benzocaína foi observado quando se aumentou a concentração de

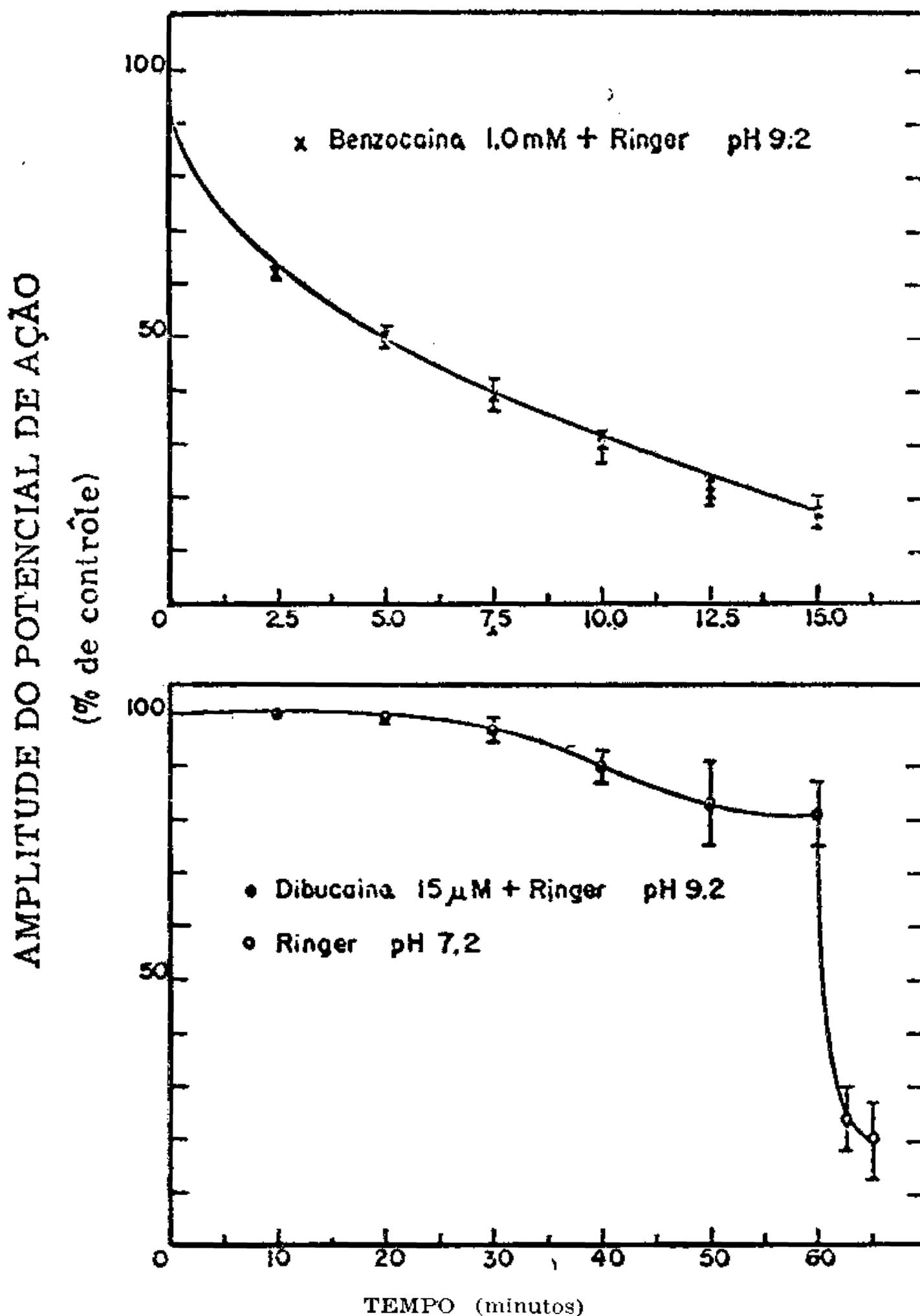


FIGURA 1

Curso temporal do desenvolvimento do bloqueio do potencial de ação do nervo ciático de rã. Os nervos foram equilibrados em solução de Ringer pH 9.2 durante 1 hora, antes de serem expostos aos anestésicos locais. Cada ponto representa a resposta (média \pm erro-padrão) de cinco nervos tratados com dibucaina ou com benzocaina. **Curva superior:** Bloqueio provocado por 1.0 mM de benzocaina pH 9.2 **Curva inferior:** As preparações foram expostas a 0.015 mM de dibucaina pH 9.2 (círculos negros) durante 1 hora e, a seguir, à solução de Ringer sem dibucaina e com pH 7.2 (círculos brancos) durante 5 minutos.

cálcio no meio externo durante bloqueio provocado pela dibucaína em pH 9.2. A figura 2-C mostra-nos experiência típica, em que o nervo ciático foi tratado com 0.05 mM de dibucaína a pH 9.2 durante 15 minutos e, a seguir, com solução de Ringer de pH 9.2, mas sem o anestésico local, durante 15 minutos mais. Após esse tempo, a concentração de cálcio no meio nutridor foi aumentada para 10.0 mM, obtendo-se intensificação do bloqueio. Ao se repor a solução de Ringer com 1.0 mM de cálcio, após 15 minutos, não ocorreu benzocaína.

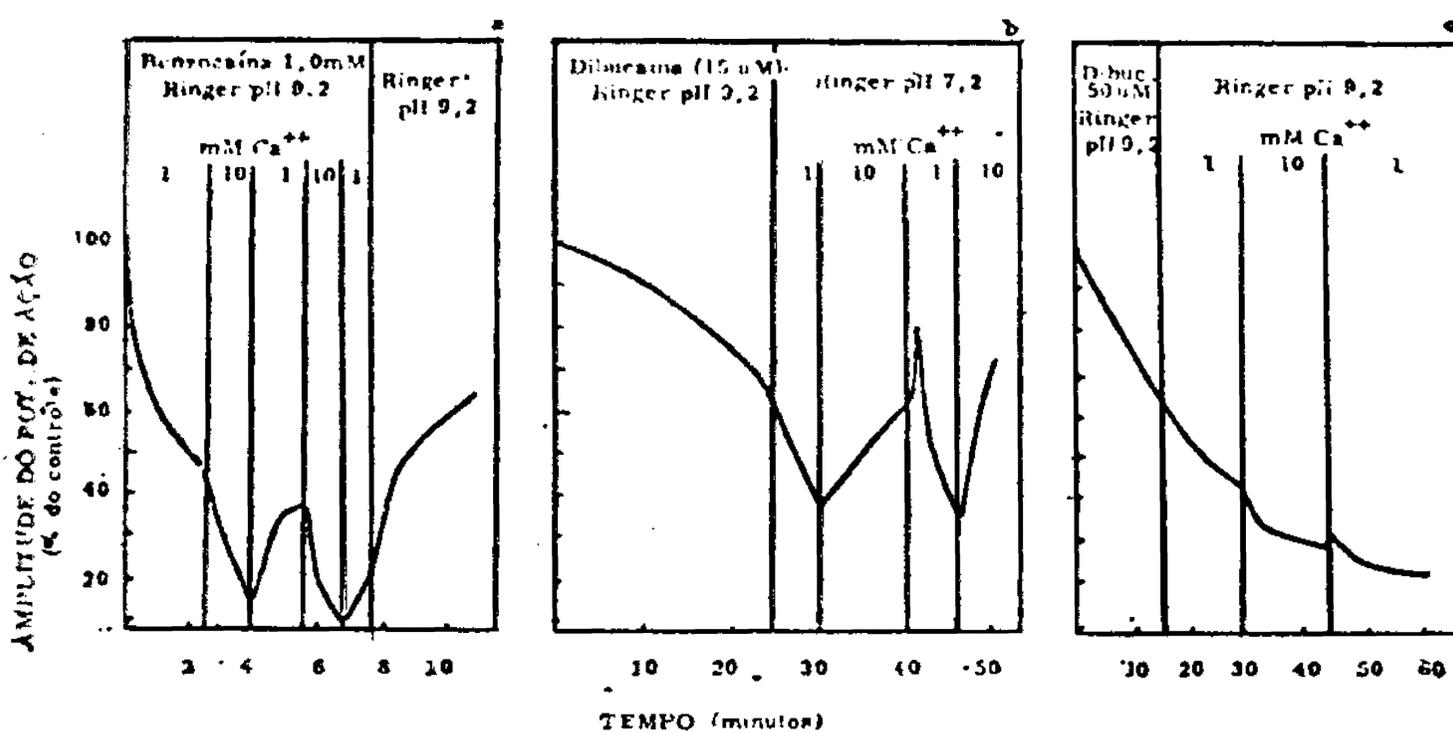


FIGURA 2

Efeitos do aumento da concentração de cálcio na solução de Ringer no bloqueio do potencial de ação do nervo ciático. **A** — O bloqueio foi provocado por benzocaína (1,0 mM) em pH 9,2; aumentando-se a concentração de CaCl_7 , houve intensificação do bloqueio; **B** — o nervo foi tratado com 0,015 mM de dibucaína pH 9,2 durante 25 minutos, sendo a seguir exposto à solução de Ringer pH 7,2 sem dibucaína, durante 5 minutos. O aumento da concentração de CaCl_7 para 10,0 mM reverteu parcialmente o bloqueio provocado pela forma ionizada do anestésico local; **C** — O nervo foi tratado com dibucaína (0,05 mM) pH 9,2 durante 15 minutos, sendo, a seguir, exposto à solução de Ringer pH 9,2 durante 15 minutos. Após este tempo, a concentração de CaCl_7 foi aumentada para 10,0 mM, havendo intensificação do bloqueio nervoso. Repondo-se a solução de Ringer com 1,0 mM de CaCl_7 , houve diminuição transitória, seguida de aprofundamento do bloqueio.

Para estudar o efeito do aumento da concentração de cálcio da solução de Ringer sobre o bloqueio provocado pela forma ionizada da dibucaína, empregou-se o procedimento experimental representado na figura 2-B, tratando-se inicialmente o nervo com dibucaína na concentração de 0.015 mM em pH 9.2. Após 25 minutos, a solução anestésica foi subs-

QUADRO I

EFEITO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS NA CAPTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE ^{45}Ca

Anestésico local	Preparação	Conteúdo total de ^{45}Ca (a)	Conteúdo de ^{45}Ca Rápido (a)	Nos componentes Lento (a)
Dibucaina pH 7.2 Controle	Nervo ciático	0,74 \pm 0,042(b)	0,68 \pm 0,041(b)	0,06 \pm 0,005(b)
		1,03 \pm 0,049	0,97 \pm 0,048	0,06 \pm 0,007
Dibucaina pH 9.2 Controle	Nervo ciático	0,70 \pm 0,042	0,62 \pm 0,043	0,07 \pm 0,006
		0,74 \pm 0,0043	0,67 \pm 0,045	0,07 \pm 0,006
Benzocaína pH 9.2 Controle	Nervo ciático	0,80 \pm 0,067	0,80 \pm 0,151	0,07 \pm 0,006
		0,88 \pm 0,096	0,72 \pm 0,081	0,08 \pm 0,006
Dibucaina pH 7.2 Controle	Tendão de Aquiles	0,50 \pm 0,002	0,37 \pm 0,028	0,13 \pm 0,006
		0,47 \pm 0,002	0,35 \pm 0,028	0,12 \pm 0,006

(a) Valores expressos em umoles de $^{45}\text{Ca}/\text{g}$ de tecido, (média \pm desvio/padrão).

(b) $p < 0,01$; os demais valores não diferem significativamente dos controles.

tituída pelo Ringer a pH 7.2, o que aumentou a concentração, na membrana celular, de dibucaina, na forma catiônica. Isto provocou aumento da depressão da amplitude do potencial de ação. A elevação do potencial de cálcio de 1.0 para 10.0 mM, nestas condições restaurou parcialmente o potencial de ação. Ao se repor a preparação em 1.0 mM de cálcio houve aumento do potencial de ação, seguido de intensificação do bloqueio. Uma segunda exposição a 10.0 mM de cálcio de novo restaurou parcialmente o potencial de ação.

Os resultados obtidos nas experiências representadas na Figura 2 sugerem que o aumento da concentração de cálcio no meio externo antagoniza o efeito anestésico local da forma ionizada da dibucaina, aumentando, no entanto, o bloqueio devido à forma não-ionizada da dibucaina e da benzocaína.

3 — Efeitos dos anestésicos locais na captação de ^{45}Ca por nervos e tendões

Os efeitos da dibucaina e da benzocaína no conteúdo total de ^{45}Ca em nervos ciáticos e em tendões de Aquiles estão no quadro I. A captação de ^{45}Ca pelos nervos não foi modificada pela benzocaína (1.0 mM) quando esta está pre-

dominantemente na forma não-ionizada (A experiência é feita em pH 9.2). Ao contrário, os nervos tratados com a dibucaína (0.015 mM) na forma catiônica pH 7.2) apresentaram redução de 30.0% (0.29 ± 0.05 moles/g $n=5$) na captação de ^{45}Ca , tomando-se como valor 100.0% a captação pelos nervos contralaterais, de controle (ver Métodos). A aplicação da dibucaína (0.015 mM) predominantemente na forma ionizada em tendões não revelou qualquer efeito sobre a captação de ^{45}Ca sugerindo que a redução na captação de ^{45}Ca pelos nervos reflete efeito da forma catiônica da dibucaína em locais de fixação de cálcio, específicos da fibra nervosa.

A análise das curvas de dessaturação de ^{45}Ca captado pelos nervos indicou que a forma ionizada da dibucaína interfere somente com o componente rápido de dessaturação que corresponde ao líquido extracelular, bainha de mielina e membrana superficial. Isto está indicado no Quadro I.

DISCUSSÃO

Os nossos resultados confirmam as observações de Ariens e Simonis (3) e de Ritchie e col. (12,13,14,15) de que a forma catiônica dos anestésicos locais é mais potente do que a não-ionizada no bloqueio da condução nervosa, o que foi constatado com a dibucaína, quando a diminuição do pH do meio extracelular provocou aumento do bloqueio nervoso, indicando que isto se deve ao aumento da concentração da forma catiônica de dibucaína na membrana celular quando o pH foi diminuído (13). Por outro lado, não é provável que o aumento do bloqueio por diminuição do pH da solução se deva a alterações de excitabilidade da membrana nos valores de pH usados, uma vez que a variação do pH da solução de 7.2 para 9.2 não afetou significativamente os seguintes parâmetros:

a — a amplitude e o curso temporal do potencial de ação dos nervos vago de coelho (13) e ciático de rã (*R. pipiens*) (24) ou sapo (*B. marinus*) (22,23);

b — o bloqueio da condução nervosa provocado por etanol ou butanol, ou, ainda, pela benzocaína substância cuja dissociação não é significativamente influenciada por variações de pH na faixa empregada (13,14,20);

c — o curso temporal e os valores máximos das correntes de sódio e de potássio em experiências de clampeamento de voltagem em axônio gigante de lula (1), confirmaram, também, nossas experiências a ação bloqueadora da excitabilidade nervosa da forma não-dissociada dos anestésicos locais, uma vez que obtivemos redução do potencial de ação nervo-

so com a benzocaína, anestésico local que na faixa de pH empregada se encontra essencialmente nessa forma.

Os resultados sugerem que o bloqueio da condução nervosa pela forma catiônica se deve a um mecanismo distinto do responsável pela ação anestésica local da forma não-ionizada. Dois efeitos observados são particularmente importantes nessa distinção:

1. o bloqueio provocado pela dibucaína em pH 7.2 é antagonizado pelo aumento da concentração de cálcio na solução de Ringer, ao passo que o efeito bloqueador da dibucaína em pH 9.2 ou da benzocaína é intensificado com o aumento da concentração de cálcio.

2. somente os nervos tratados com a dibucaína segundo o procedimento I, em que predominam os efeitos da forma catiônica, apresentaram redução da captação de cálcio radioativo.

Esses dados sugerem a interação da forma ionizada do anestésico local com os sítios de fixação do cálcio nos nervos; a análise da cinética das curvas de dessaturação do nervo ciático indica que o anestésico local na forma catiônica somente afetou o componente rápido de dessaturação de ^{45}Ca . A hipótese de um efeito catiônico anestésico local no espaço de ^{45}Ca no líquido intersticial e no tecido conjuntivo não parece plausível para explicar a redução da captação de cálcio pelo componente rápido dos nervos tratados com a dibucaína a pH 7.2, uma vez que o mesmo tratamento não interferiu com a captação de ^{45}Ca pelo tendão de Aquiles, indicando que a forma catiônica da dibucaína afetou a fixação de cálcio a outro(s) compartimento(s) do componente rápido, possivelmente a membrana celular e/ou a bainha de mielina. A favor dessa interpretação está a observação de Feinstein ⁽⁵⁾, da interação competitiva dos anestésicos locais com o íon cálcio por fixação a fosfolipídios extraídos de tecido nervoso além da observação de Kuperman et al ⁽¹⁰⁾, de que em pH 7.2 a procaína acelera o efluxo de ^{45}Ca do nervo ciático de rã, possivelmente por deslocar o íon de sítios em que se encontra fixado.

Para explicar o bloqueio nervoso como consequência da interação competitiva do íon anestésico local com o cálcio, sugerimos o seguinte mecanismo, baseado em hipótese anteriormente proposta por Blaustein e Goldman ⁽¹⁾. Segundo estes autores, a fixação de cálcio a agrupamentos polares de fosfolipídios situados em locais estratégicos da membrana celular determina a baixa condutância da membrana ao sódio no estado de repouso da fibra nervosa. Alterações do campo elétrico da membrana quando esta é despolarizada, provocam a dissociação do complexo cálcio-fosfolipídios,

com o que ficaria aumentada a condutância da membrana ao sódio e ao potássio, ocorrendo então o potencial de ação. Blaustein e Goldman (1) interpretam o bloqueio nervoso pelos anestésicos como sendo devido à:

1. formação de complexo anestésico local-fosfolipídios da membrana celular;

2. dissociação muito lenta desse complexo em relação ao complexo cálcio-fosfolipídios, com o que o aumento da condutância ao sódio durante a excitação da membrana celular ficaria inibido.

Nossos resultados sugerem que este mecanismo poderia estar envolvido no bloqueio da condução nervosa pela forma ionizada dos anestésicos locais, a única que se mostrou capaz de competir com o cálcio por fixação ao tecido nervoso.

Tanto a forma não-dissociada da dibucaína como a da benzocaína não interferiram com a captação de cálcio nos nervos estudados, tornando improvável que mecanismo semelhante ao proposto para a forma catiônica seja responsável pelo bloqueio da excitabilidade celular provocado pela forma não-ionizada da molécula dos anestésicos locais. Shanes (16,17) e Skou (20) propuseram que a ação anestésica local se devia à penetração do medicamento, na forma não-ionizada, na fase lipídica da membrana celular, provocando aumento da pressão exercida sobre os "poros" de sódio e potássio, com conseqüente redução da condutância da membrana a estes íons (17). Aceitando esta hipótese, podemos considerar os nossos resultados indicativos de que os anestésicos locais bloqueiam a excitabilidade nervosa por dois mecanismos de ação distintos: o radical lipofílico desses medicamentos diminui a condutância da membrana superficial ao provocar compressão dos "poros" ou "canais" de sódio e potássio (17); a forma catiônica compete com o cálcio na fixação a sítios estratégicos da membrana, que controlam o aumento de permeabilidade ao sódio, durante o processo de excitabilidade (4).

A intensificação, pelo aumento da concentração de cálcio, do bloqueio nervoso pela forma não-dissociada dos anestésicos locais estudados pode ser atribuída à ação "estabilizadora" de membrana do íon cálcio, observada por Frankenhaeuser e Hodgkin (6), que demonstraram que o aumento da concentração de cálcio no meio extracelular reduz o aumento da condutância ao íon sódio durante a despolarização da membrana superficial. Este efeito caracteriza também a ação dos anestésicos locais (19,25), podendo-se admitir a existência de interação sinérgica dos dois tratamentos no bloqueio da excitabilidade celular. Por outro lado, o antagonismo ao bloqueio provocado pela forma ionizada, quando

se eleva a concentração de cálcio no meio externo· pode ser interpretado, à luz da lei de ação das massas, como deslocamento do catante anestésico local pelo cálcio, já que os nossos resultados sugerem que os dois interagem competitivamente em sítios de fixação na membrana celular.

SUMMARY

MEMBRANE EXCITABILITY AND MECHANISM OF ACTION OF LOCAL ANESTHETICS

The mechanism of action of local anesthetics is experimentally studied in two aspects: the influence of ionization on the action and effects of the drugs and its interaction with uptake and transport of radioactive calcium in periferal nerves. The local anesthetics used were benzocaine and dibucaine.

Local anesthetics blocks nerve excitability in two different ways: 1) lowering membrane conductancy by the lipophylic radical compressing the pores of the membrane to sodium and potassium; 2) competition of the cationic form with calcium in the fixation of control places for the permeability to sodium.

REFERÊNCIAS

1. Aceves J e X Machne — The action of calcium ions and local anesthetics on nerve cell and their interaction during excitation J Pharmacol Exp Therap 140:133, 1963.
2. Antonio A, Silva M R, Yashuda Y — Influence of pH on the inhibitory action of local anaesthetics on smooth muscle contraction. Brit J Pharmacol 40:501, 1970.
3. Ariens E J, Simonis A M — pH and drug action. Arch int Pharamcodyn, 141:309, 1963.
4. Blaustein M P, Goldman D — Competitive action of calcium and procaine on lobster axon. J Gen Physiol 49:1043, 1966.
5. Feinstein M B — Reaction of local anesthetics with phospholipids. J Gen Physiol, 48:357, 1964.
6. Feinstein M B, Paimre M, Lee M — Effect of local anesthetics on excitation-contraction coupling mechanisms. Trans N Y Acad Sci 30:1073, 1968.
7. Feng T P, Liu Y M — The connective tissue sheath of the nerve as effective diffusion barrier. J Cell Physiol, 34:1, 1949.
8. Frank G B — Role of extracellular calcium ions in excitation-contraction coupling in skeletal muscle, In: Biophysics of Physiological and Pharmacological Actions. Shanes, A M, Ed (Publ N.º 69, American Association of the Advancement of Science, Washington, D C, 1961.
9. Frankenhaeuser B, Hodgkin A L — The action of calcium on the electrical properties of the squid axon. J Physiol Londres, 137:218, 1957.
10. Kuperman A S, Altura B T, Chezlar J A — Action procaine on calcium efflux from frog nerve and muscle. Nature, 217:673, 1968.
11. Narahashi T, Frazier D T, Yamada M — The site of action and active form of local anesthetics. I. Theory and pH experiments with tertiary compounds. J Pharmacol Exp Ther, 171:32, 1970.
12. Ritchie J M, Greengard P — On the active structure of local anesthetics. J Pharmacol Exp Ther, 133:241, 1961.

13. Ritchie J M, Greengard P — on the mode of action of local anesthetics. *Annu Rev Pharmacol*, 6:405, 1966.
14. Ritchie J M, Ritchie B — Local anesthetics: Effect of pH on activity. *Science*, 162:1394, 1968.
15. Ritchie J M, Ritchie B, Greengard P — The effect of the nerve sheath on the action of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 150:160, 1965.
16. Shanes A M — Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells. *Pharmac Rev* 10:59, 1958.
17. Shanes A M — Drugs and nerve conduction. *Ann Rev Pharmacol* 3:185, 1963.
18. Shanes A, Bianchi C P — The distribution and kinetics of release of radio-calcium in tendon and skeletal muscle. *J Gen Physiol* 42:1123, 1959.
19. Shanes A M, Freygang W H, Grundfest R, Amatnieú E — Anesthetic and calcium actions in the voltage clamped squid giant axon. *J Gen Physiol*, 42:793, 1959.
20. Skou J C — The effects of drugs on cell membranes with special reference to local anesthetics. *J Pharm Pharmacol*, 13:204, 1961.
21. Stampfli R — A new method for measuring membrane potentials with external electrodes. *Experientia* 10:508, 1954.
22. Strobel G E, Bianchi C P — The effects of pH gradients on the action of procaine and lidocaine in intact and desheathed sciatic nerves. *J Pharmacol Exp Ther*, 172:1, 1970.
23. Strobel G E, Bianchi C P — The effects of pH gradients on the uptake and distribution of C14-procaine and lidocaine in intact and desheathed sciatic nerve trunks. *J Pharmacol Exp Ther*, 172:18, 1970b.
24. Suarez-Kurtz G, Bianchi C P, Krupp P — Effects of local anesthetics on radiocalcium binding in nerve. *European J Pharmacol*, 10:91, 1970.
25. Taylor R E — Effect of procaine on electrical properties of squid axon membrane. *Amer J Physiol*, 196:1071, 1959.