

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%

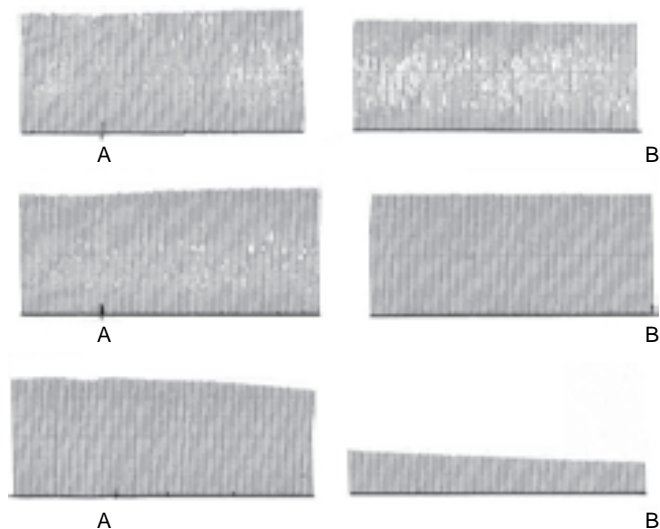


Figura 1 – Respostas musculares à estimulação indireta em preparação nervo frênico-diafragma de rato. Efeitos da lidocaína – $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado superior), da mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína – $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado médio), do rocurônio – $4 \mu\text{g.mL}^{-1}$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

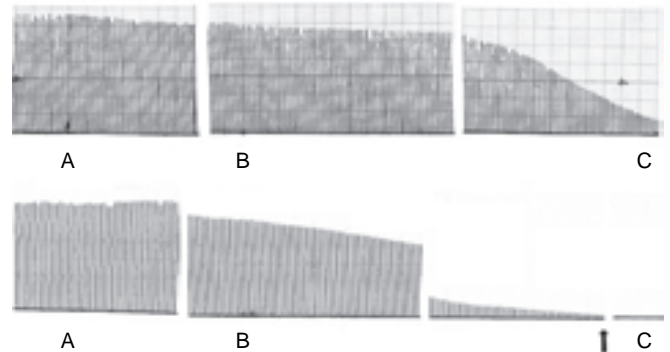


Figura 2 – Efeitos do rocurônio ($4 \mu\text{g.mL}^{-1}$) na resposta muscular à estimulação indireta em preparação nervo frênico-diafragma de rato expostas à lidocaína – $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado superior) e a mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína – $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (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).

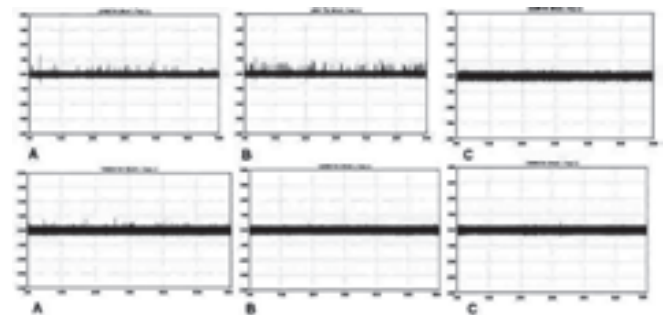


Figura 3 – Efeito da lidocaína – $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado superior) e da mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína – $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (traçado inferior) nos potenciais de placa terminal em miniatura (PPTM em preparação nervo frênico-diafragma de rato). A: controle; B: 30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

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.

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, TSA, M.D., Vanessa Henriques Carvalho, M.D., Franklin Sarmento da Silva Braga, M.D., Léa Rodrigues-Simioni, M.D., Yolanda Christina S. Loyola, M.D., Glória Braga Potério, TSA, M.D.

INTRODUCTION

The pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of neuromuscular blockers can be modified by several factors like, for example, acid-base balance, temperature, monitoring, different diseases (burns, upper and lower motor neuron disorders), and drugs administered by different routes¹⁻¹².

The interaction between local anesthetics and neuromuscular blockers observed in experimental studies^{7,9} has also been reported in clinical assays, resulting in potentiation of the effects of neuromuscular blockers by local anesthetics administered by different routes^{1,2,4-6,10-12}. However, although those effects have been demonstrated in experimental studies, in isolated preparations, and in clinical assays, the effects on neuromuscular transmission and in the neuromuscular blockade produced by non-depolarizing neuromuscular blockers has not been fully investigated. Understanding this type of interaction between local anesthetics and competitive neuromuscular blockers used in daily practice is important, since it allows their safe use.

The objective of the present study was to evaluate, in experimental models, the effects of lidocaine and 50% enantio-

meric excess bupivacaine on neuromuscular transmission, their influence on the neuromuscular blockade produced by rocuronium, and to investigate the probable mechanism of interaction between local anesthetics and rocuronium.

METHODS

This is an experimental *in vitro* study and the procedures followed the ethical principles of animal studies of the Brazilian College of Animal Studies (COBEA, from the Portuguese) and it was approved by the Ethics Commission on Animal Studies of the Biology Institute of Universidade Estadual de Campinas (protocol # 1204-1).

To evaluate the effects of lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine on neuromuscular transmission and their influence on the neuromuscular blockade produced by rocuronium, rat phrenic nerve-diaphragm, prepared according to the method proposed by Bulbrig, was used¹³.

Twenty-five male Wistar rats weighing 180 to 250 g were used. Animals were anesthetized with urethane (1.2 mg.kg⁻¹, intraperitoneal administration); afterwards, they were exsanguinated by severing the neck vessel to facilitate the identification and removal of the left hemi-diaphragm and the corresponding section of the phrenic nerve. Preparations were fixed in 40 mL of Tyrode's solution, constantly aerated with carbogen (95% O₂ + 5% CO₂), and maintained at 37° C. The nerve was placed on platinum electrodes connected to a Grass S48 stimulator. Constant tension (5.0 g) was applied to the tendon of the diaphragm by a wire connected to the Load Cell BG50 GMS isometric transducer, and indirect stimulation of 0.1 Hz frequency and duration of 0.2 msec was applied; variations in tension produced by diaphragmatic contractions were recorded by the Gould RS 3400 physiograph.

Preparations were divided in five groups (n = 5) according to the drug added: Group I – lidocaine (20 µg.mL⁻¹); Group II – 50% enantiomeric excess bupivacaine (5 µg.mL⁻¹); Group III – rocuronium (4 µg.mL⁻¹); Group IV – rocuronium (4 µg.mL⁻¹) in preparations previously exposed to lidocaine (20 µg.mL⁻¹); Group V – rocuronium (4 µg.mL⁻¹) in preparations previously exposed to 50% enantiomeric excess bupivacaine (5 µg.ml). In groups IV and V, rocuronium was added 30 minutes after lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine, respectively. Muscular responses to indirect stimulation were recorded for 60 minutes after the addition of the drugs. The following parameter were evaluated in those groups: 1) the amplitude of the diaphragmatic response to indirect stimulation, before and 60 minutes after the isolate addition of lidocaine, 50% enantiomeric excess bupivacaine, and rocuronium; and 2) the amplitude of the diaphragmatic response after the addition of rocuronium to preparations previously exposed to lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine.

Phrenic nerve-diaphragm preparations were also used to study the effects of local anesthetics in miniature end-plate potentials (MEPP) and membrane potentials (MP). The chick

biventer cervicis preparation, also used in this study, was prepared according to the method described by Ginsborg and Warrimer¹⁴. Fourteen four- to eight-day old chicks weighing 40 to 80 g, were anesthetized with inhalational halothane, followed by the removal of the biventer cervicis muscle, which was suspended in a 5-mL container with Krebs solution. The preparation was aerated with carbogen and the temperature was maintained at 37° C. Experiments (n = 7/group) were undertaken to detect the acetylcholine curve (5 µg.mL⁻¹) before and after the addition of each local anesthetic: lidocaine (20 µg.mL⁻¹) and 50% enantiomeric excess bupivacaine (5 µg.mL⁻¹). Indirect stimuli with supramaximal pulses (duration of 0.2 msec and frequency of 0.1 Hz) were applied to the muscle. The responses to acetylcholine were recorded in the Gould RS 3400 physiograph, before and 30 minutes after the addition of lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine.

Results were expressed as means and standard deviation. The Student *t* test, Wilcoxon test, Kruskal-Wallis test, and Mann-Whitney test were used in the statistical analysis. A level of significance of 5% (p < 0.05) was used. The power of the test was calculated, showing β > 20% (power > 80%).

RESULTS

The isolate use of lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine in the concentrations used in the present study did not cause significant reduction in the amplitude of the muscular response to indirect electrical stimulation of the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. Rocuronium alone produced a 73.12 ± 9.89% blockade (Figure 1). In prepara-

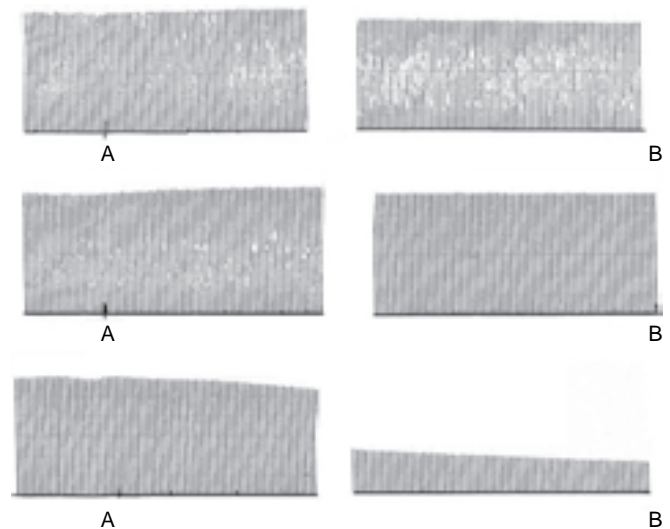


Figure 1 – Muscular responses to indirect stimulation of rat phrenic nerve-diaphragm preparations. Effects of lidocaine – 20 µg.mL⁻¹ (upper tracing), 50% enantiomeric excess bupivacaine – 5 µg.mL⁻¹ (mid-tracing), and rocuronium – 4 µg.mL⁻¹ (lower tracing) in neuromuscular transmission. A: Addition of the drug to the preparation; B: 60 minutes after adding the drug.

tions previously exposed to lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine, rocuronium produced a $90.10 \pm 9.15\%$ and 100% blockade, respectively, which was significantly different ($p = 0.0037$) than that produced by rocuronium alone. Rocuronium produced total (100%) blockade in preparations previously exposed to 50% enantiomeric excess bupivacaine, which occurred earlier (24.0 ± 6.74 min) than in preparations exposed to lidocaine (Figure 2).

The local anesthetics investigated did not cause significant changes in membrane potential. The effects of lidocaine on miniature end-plate potentials were initially characterized by an increase in frequency 30 minutes after adding the drug, which was followed by a blockade after 60 minutes. Bupivacaine (S75-R25) caused a reduction in the amplitude and frequency in MEPPs, which was followed by a blockade (Figure 3).

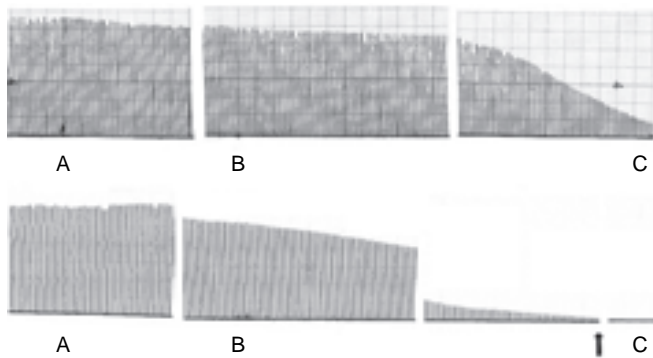


Figure 2 – Effects of rocuronium ($4 \mu\text{g.mL}^{-1}$) on the muscular response to indirect stimulation of rat phrenic nerve-diaphragm preparations exposed to lidocaine – $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (upper tracing) and 50% enantiomeric excess bupivacaine – $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (lower tracing). A: Addition of the local anesthetic; B: addition of rocuronium 30 minutes after the local anesthetic; C: 60 minutes after rocuronium. The arrow (lower tracing) shows complete blockade with rocuronium (24.0 ± 6.75 minutes).

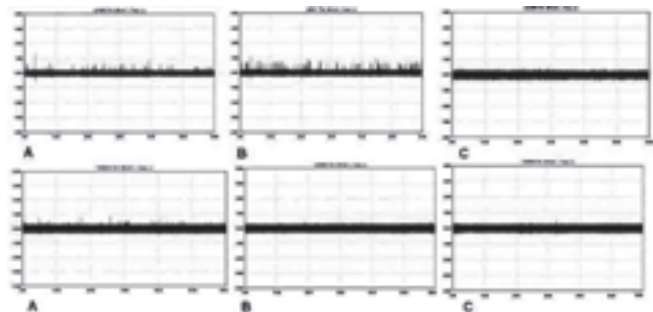


Figure 3 – Effects of lidocaine – $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (upper tracing) and 50% enantiomeric excess bupivacaine – $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (lower tracing) on miniature end-plate potentials (MEPP in rat phrenic nerve-diaphragm preparation). A: Control; B: 30 minutes after the addition of the local anesthetic; C: 60 minutes after the addition of the local anesthetic.

In chick biventer cervicis preparations, lidocaine ($20 \mu\text{g.mL}^{-1}$) and 50% enantiomeric excess bupivacaine ($5 \mu\text{g.mL}^{-1}$) caused a significant reduction, $28.77 \pm 19.65\%$ and $33.2 \pm 11.69\%$, respectively, in the contracture provoked by acetylcholine. Statistical analysis demonstrated that the percentage reduction in the contraction in response to acetylcholine was similar ($p = 0.2550$) with both local anesthetics.

DISCUSSION

Lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine are frequently used in different types of blockade. Additionally, lidocaine is commonly used to suppress reflexes during laryngoscopy and tracheal intubation, and it is also a first-line drug in the treatment of ventricular arrhythmias, with great advantages over quinidine and procainamide due to its fast onset of action and easy titration^{6,12,15}.

The present study demonstrated that, in the concentrations used, lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine, isolated or not, did not have significant effects in the neuromuscular junction, but they did potentiate the blockade induced by rocuronium. Those results are similar to those of other authors who also reported the lack of effects of local anesthetics in neuromuscular transmission, but who observed potentiation of the effects of different neuromuscular blockers when local anesthetics were administered by different routes^{1,2,4-7,9,10,16}.

In studies with cats, the neuromuscular blockade induced by the lidocaine-pancuronium association was 20% greater than that of pancuronium alone, which was statistically significant¹⁶. *In vitro* studies with rat phrenic nerve-diaphragm preparations, the authors also observed potentiation of rocuronium-induced blockade in preparations previously exposed to procainamide and lidocaine^{7,9}. It is possible that prolonged exposure to local anesthetics can cause a reduction in the number of nicotinic receptors in the neuromuscular junction, with the consequent reduction in the safety margin^{9,17}.

In humans, the effects of vecuronium and atracurium were prolonged by the epidural administration of bupivacaine, and the duration of action of rocuronium was increased by the intravenous administration of lidocaine^{1,2,6}.

The interaction between local anesthetics and neuromuscular blockers is not completely understood, and several mechanisms can be responsible for the potentiation observed. In theory, those agents can interfere with any step of the neuromuscular transmission. The pre-synaptic effects of local anesthetics can cause selective depression of motor fiber conduction and decrease the release of acetylcholine during nerve stimulation¹⁸⁻²⁰. Their post-synaptic effects include binding to different acetylcholine-specific sites, resulting in the desensitization of those receptors, besides the temporary occlusion of ion channels in nicotinic receptors^{9,21,23}.

Lidocaine can block completely nerve conduction and can also cause depression of pre- and post-junctional impul-

ses²⁴. A study that correlating the molecular structure of different lidocaine byproducts with their ability to inhibit muscular transmission and local anesthetic potency, demonstrated that the molecular properties of those byproducts associated with changes in neuromuscular transmission are similar to those involved in the activation of acetylcholine receptors and not with their local anesthetic potency. Those results suggest that lidocaine produces neuromuscular blockade by different mechanisms than those involved with its local anesthetic effects²⁴.

In the present study, it was also observed that, in experiments in which bupivacaine (S75-R25) was used, rocuronium induced complete neuromuscular blockade, which developed earlier than in preparations exposed to lidocaine, in approximately 24.0 ± 6.74 minutes. Bupivacaine (S75-R25), an amphiphilic molecule, has great affinity for excitable cellular membranes, inactivating voltage-gated sodium channels and, therefore, block the influx of ions necessary for membrane depolarization. It is believed that two mechanisms are responsible for the reduction in membrane permeability to sodium ions: general changes in membrane fluidity with conformational modifications in the protein of voltage-gated sodium channels and/or by the specific interaction of local anesthetics with sodium channels²⁵⁻²⁷. On the other hand, the direct correlation between hydrophobicity and anesthetic potency indicates that nonspecific partition of a large amount of local anesthetic in the lipid bilayer is important to facilitate the access of the molecule to voltage-gated sodium binding sites^{28,29}.

The structure and physical-chemical characteristics of 50% enantiomeric excess bupivacaine can be fundamental for such findings, since the potency of this drug is greater than that of lidocaine. This property can be attributed to the greater hydrophobicity of this agent, indicating an alternative access pathway to hydrophobic sites in the sodium channel protein. On the other hand, lipid solubility is crucial for drug partition in the axon to guarantee that enough amounts of local anesthetic penetrate in the membrane and inactivate the sodium channel^{29,30}.

Racemic bupivacaine, enantiomeric excess bupivacaine, ropivacaine, and mepivacaine contain a chiral center in their piperidinium ring, which is responsible for the optical isomers with S (-) and R (+) configurations. Besides receptor affinity, this stereoisomerism also contributes for fluidization of cellular membranes²⁷.

The effects of local anesthetics were also evaluated in other preparations looking for probable mechanisms of this interaction. The characteristics of the chick biventer cervicis preparation are different from mammal preparations and, due to the peculiar behavior in the presence of nicotinic receptor agonists, it allowed the evaluation of the affinity of lidocaine and bupivacaine (S75-R25) for post-synaptic nicotinic receptors. Post-synaptic activity of different drugs, such as local anesthetics, can be identified by the absence of response to cholinergic agonists without affecting the res-

ponse to the increase in potassium concentration or direct stimulation³¹.

Due to the high density of receptors in bird musculature, agonists cause sustained depolarization of muscle fibers, leading to muscular contracture (shortening of muscle fibers) secondary to the influx of calcium ions in those cells. This type of behavior is different from normal muscular contraction, since, in the latter, fast end-plate depolarization generates an action potential that spreads throughout the muscle fiber, while contracture is a sustained and slow depolarization and that does not spread, but it is seen on every site of the fiber that contains acetylcholine receptors^{14,32}.

The results observed in this preparation demonstrated that different local anesthetics, in the concentrations used here, cause significant and similar reductions in contracture in response to acetylcholine, which suggests that the interaction with rocuronium might be due to a competitive mechanism between local anesthetics and the neurotransmitter. Those results can be explained by the results of Ueta et al.³³ who studied, *in vitro*, the antagonistic activity of racemic bupivacaine and its two enantiomers, S (-) and R (+), in nicotinic cholinergic receptors, gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors, 5-hydroxytryptamine (5-HT), and N-methyl-d-aspartate (NMDA). The authors concluded that racemic bupivacaine and its isomers cause similar and concentration-dependent antagonism of the activity of those receptors.

Similarly to other authors, we observed that the local anesthetics in the concentrations used here did not produce changes in the membrane potential of muscular fibers, demonstrating that lidocaine and bupivacaine (S75-R25), in those concentrations, do not cause depolarization of the muscle fiber, and that their mechanism of action in the neuromuscular junction is not related with their ability to stabilize the muscular membrane.

The study of miniature end-plate potentials contributed to the investigation of the pre- and post-synaptic influence of the drugs used, by their interference in the process of mediator production or release³⁴. As described previously by other authors, lidocaine, initially, caused an increase in the frequency of miniature end-plate potentials followed by a blockade⁷, which might suggest that lidocaine has pre-synaptic activity, leading to a discrete increase in the release of acetylcholine. It is possible that this initial increase in the concentration of the neurotransmitter in the synaptic cleft and its prolonged contact with the end-plate terminal could cause desensitization of those receptors and consequent blockade.

Unlike lidocaine, preparations exposed to bupivacaine (S75-R25) showed progressive blockade of MEPP, with reduction in their frequency and amplitude, until it disappeared completely. The results of electrophysiologic studies demonstrated that those drugs, in the concentrations used in the present study, interfere with the release of acetylcholine.

According to the literature, the results of the present study showed that the mechanisms responsible for the interaction

between the local anesthetics investigated here and rocuronium are differentiated and controversial. The changes in miniature end-plate potentials indicate a pre-synaptic effect modifying the quantal release of acetylcholine. The absence of changes in membrane potentials demonstrates that, in the concentrations used here, those drugs do not depolarize muscle fibers and the reduction in the amplitude of the response to acetylcholine probably reflects post-synaptic effects, especially in the motor end-plate.

Isolated lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine did not compromise neuromuscular transmission, but they potentiated rocuronium-induced neuromuscular blockade. Those results indicate that the neuromuscular blockade should be monitored and the dose of neuromuscular blockers should be reduced when used in combination with those agents.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. 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.
02. 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.
03. Haywood PT, Divekar N, Karalliedde LD - Concurrent medication and the neuromuscular junction. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16: 77-91.
04. Nonaka A, Sugawara T, Suzuki S et al. - Pretreatment with lidocaine accelerates onset of vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Masui*, 2002;51:880-883.
05. Munakata K, Suzuki T, Watanabe N et al. - Influence of epidural lidocaine injection on vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Masui*, 2004;53:1377-1380.
06. Cardoso LSM, Martins CR, Tardelli MA - Efeitos da lidocaína por via venosa sobre a farmacodinâmica do rocurônio. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005;55:371-380.
07. 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.
08. 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.
09. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Yorukoglu D, Asik Y, Okten F - Rocuronium combined with i.v. lidocaine for rapid tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:583-587.
13. Bulbring E - Observation on the isolated phrenic nerve-diaphragm preparation of the rat. *Br J Pharmacol*, 1946;1:38-61.
14. Ginsborg BL, Warriner J - The isolated chick biventer cervicis nerve-muscle preparation. *Br J Pharmacol Chemother*, 1960;15: 410-411.
15. Ferez D, Machado RC - *Disritmias Cardíacas e Antidissrítmicos*, em: Cangiani LM, Posso IP, Potério GMB, Nogueira CS - *Tratado de Anestesiologia – SAESP*, 6ª Ed, São Paulo, Atheneu, 2007; 615-654.
16. Carpenter RL, Mulroy MF - Edrophonium antagonizes combined lidocaine-pancuronium and verapamil-pancuronium neuromuscular blockade in cats. *Anesthesiology*, 1986;65:506-510.
17. 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.
18. Hirst GD - On the neuromuscular paralysis produced by procaine. *Br J Pharmacol*, 1971;41:94-104.
19. Matthews EK, Quilliam JP - Effects of central depressant drugs upon acetylcholine release. *Br J Pharmacol Chemother*, 1964; 22:415-440.
20. Usubiaga JE, Standaert F - The effects of local anesthetics on motor nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther*, 1968;159:353-361.
21. Sine SM, Taylor P - Local anesthetics and histrionicotoxin are allosteric inhibitors of the acetylcholine receptor. *J Biol Chem*, 1982;257:8106-8114.
22. Neher E, Steinback JH - Local anaesthetics transiently block currents through single acetylcholine-receptor channels. *J Physiol (London)*, 1978;277:153-176.
23. Ruff RL - The kinetics of local anesthetic blockade of end-plate channels. *Biophys J*, 1982;37:625-631.
24. 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.
25. Ragsdale DS, Avoli M - Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. *Brain Res Rev*, 1998;26:16-28.
26. 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.
27. Mizogami M, Tsuchiya H, Harada J - Membrane effects of ropivacaine compared with those of bupivacaine and mepivacaine. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002;16:325-330.
28. de Paula E, Schreier S - Molecular and physicochemical aspects of local anesthetic-membrane interaction. *Braz J Med Biol Res*, 1996;29:877-894.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.