

Interação Anestésicos Locais e Agentes Bloqueadores de Entrada de Cálcio em Átrios Direito e Esquerdo de Cobaia

M. P. B. Simonetti, TSA¹ & D. Nigro¹

Simonetti M P B, Nigro D — Local anesthetics and calcium entry blockers interactions in guinea pig atria.

Drug interactions between local anesthetics (lidocaine and bupivacaine) and calcium entry blockers (verapamil) were studied "in vitro" as related to cardiac conduction and contractility. A preparation of isolated guinea pig atria was utilized. The results showed potentiation by verapamil of negative chronotropic effects of both lidocaine and bupivacaine, as well as potentiation of negative inotropic effect of lidocaine (but not of bupivacaine) by the same drug. Possible interactions mechanisms are discussed.

Key-Words: ANESTHETICS: local, bupivacaine, lidocaine; ANIMAL: guinea pig; ANTAGONISTS: calcium entry, blocker, verapamil; INTERACTIONS (DRUGS); HEART: atria

A crescente utilização de bloqueadores de entrada de cálcio na terapêutica das alterações cardiocirculatórias tem motivado o estudo da ação conjunta com outros medicamentos. No âmbito da Anestesiologia, interações de bloqueadores de entrada de cálcio com bloqueadores de junção neuromuscular podem promover repercussões de importância¹. Não raro o anestesiológista tem se deparado com pacientes, no período pré-operatório utilizando, cronicamente, bloqueadores de entrada de cálcio. Por outro lado, a utilização destes agentes para a reversão de taquiarritmias durante o ato anestésico suscita a possibilidade de interação medicamentosa. Apesar da existência de estudos relacionados à ação

conjunta de bloqueadores de entrada de cálcio com anestésicos gerais^{2, 3} não há referências na literatura quanto à interação com anestésicos locais.

Em nível molecular os anestésicos locais atuam no coração sobre o potencial de ação de membrana⁴, bloqueando os canais de sódio. Em contrapartida, os bloqueadores de entrada de cálcio bloqueiam seletivamente a condutividade transmembrana do cálcio, nas fibras miocárdicas de mamíferos^{5, 6}. Pelas suas características farmacológicas o verapamil se constitui numa mistura racêmica; enquanto o dextroisômero é um potente bloqueador de canal de sódio, o isômero levógiro é específico para os canais lentos de cálcio⁷. Quanto aos anestésicos locais parece não haver discriminação dos canais rápidos e lentos, embora sejam mais específicos como bloqueadores de canais rápidos⁸.

Recente evidência⁹ demonstra em fibras de Purkinje que o sítio de ação dos anestésicos locais é o canal de sódio, o qual é bloqueado tanto pelas formas iônicas como moleculares. Nestas circunstâncias, o bloqueio simultâneo de canais rápidos e lentos da membrana da célula cardíaca, decorrente da ação de anestésicos locais e bloqueadores de entrada de cálcio, pode ser prejudicial para o desempenho cardíaco. Situações nas quais hajam

Trabalho extraído da Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia da USP, defendida em 4/9/83. Prêmio "Melhor Tema Livre" apresentado no XXX CBA, Fortaleza, CE

¹ Professor Assistente — Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

*Correspondência para Maria dos Prazeres B. Simonetti
Alameda Franca 1436 — Ap. 131
01422 - São Paulo, SP*

*Recebido em 28 de agosto de 1984
Aceito para publicação em 20 de dezembro de 1985
© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

superdosagem de anestésico local e, ou sejam estes acidentalmente injetados na veia, por ocasião de bloqueios regionais, seguramente promoverão toxicidade aditiva no coração de pacientes tratados com bloqueadores de entrada de cálcio. Esta pesquisa foi realizada com o intuito de investigar os efeitos da lidocaína e bupivacaína no cronotropismo e inotropismo atriais de cobaia, em presença de verapamil.

METODOLOGIA

Foram utilizadas cobaias albinas (*Cavia Porcellus*), adultas, de ambos os sexos, pesando de 300 a 550 g. Os animais foram sacrificados mediante concussão cerebral e submetidos à sangria através de incisão nos grandes vasos cervicais. Após toracotomia mediana, os átrios foram imediatamente retirados. O átrio direito foi preparado segundo a técnica de Hawkins⁹. O átrio esquerdo foi fixado a um eletrodo bipolar de platina. Os átrios foram colocados em cubas contendo 15 ml de solução nutriente 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. Os experimentos foram iniciados após período de estabilização de 60 min. A solução nutriente foi renovada a cada 15 min. A frequência e a contração atriais foram registradas em Fisiógrafo E&M Bio System por meio de transdutor isométrico Microdisplacement Myograf Transducer F-50.

Átrio Direito: durante todo o experimento as peças foram mantidas sob tensão constante de 1 g. Apenas uma curva concentração-efeito cumulativa e completa (CCE) foi realizada em cada átrio, segundo a técnica de Van Rossum¹⁰. Foram realizadas CCE à lidocaína e/ou à bupivacaína na ausência (controle) e em presença do verapamil na concentração de 10^{-7} M adicionado na cuba, 10 min antes da realização da curva.

Átrio Esquerdo: após 30 min de estabilização iniciou-se a estimulação em condições de reobase, determinando-se individualmente a curva de cronaxia e a tensão na qual obtém-se a resposta máxima do músculo. O limiar de duração do estímulo foi em média 0,2 ms., a intensidade foi de $2,26 \pm 0,6$ v e a frequência de 1 Hz (Estimulador SI-10-Narco Bio System). As CCE controles e na presença de verapamil foram efetuadas em cada átrio após 30 min de estimulação. O verapa-

mil na concentração de 10^{-7} M foi adicionado na cuba, 10 min antes da realização da curva.

Os animais foram divididos em dois grupos:

Grupo I: estudos das respostas cronotrópicas: na ausência (controle) e presença de verapamil, na concentração 10^{-7} M colocado na cuba 10 min antes, foram realizadas CCE à lidocaína e à bupivacaína a partir da concentração de 10^{-6} M até a concentração que determinou a parada atrial.

Grupo II: estudos das respostas inotrópicas: na ausência (controle) e presença de verapamil, na concentração de 10^{-7} M colocado na cuba 10 min antes, foram realizadas CCE à lidocaína e à bupivacaína a partir da concentração de 10^{-6} M até a concentração que determinou a parada atrial.

As CE 50 (concentração molar da droga que produz efeito igual a 50% do efeito máximo em experimentos individuais) de ambos os grupos experimentais foram analisadas usando-se o teste "t" de Student¹¹. Foram utilizados valores individuais das CE 50. O mesmo procedimento foi utilizado para a análise das CE 25.

RESULTADOS

Grupo I: a adição de lidocaína no líquido nutriente, na presença e ausência de verapamil, promoveu diminuição dose-dependente da fre-

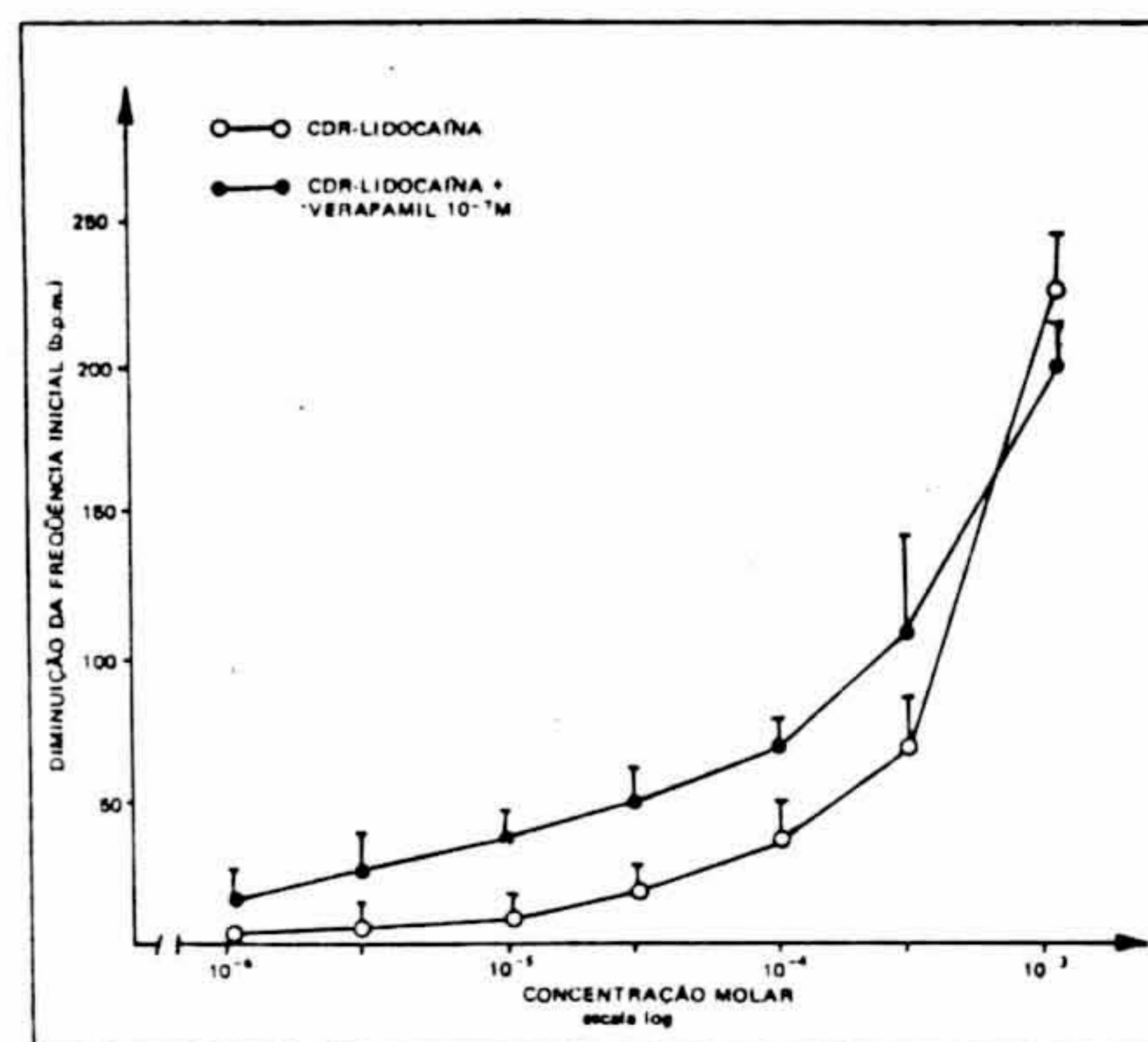


Fig. 1 Curvas dose-resposta médias da lidocaína (controle) e da lidocaína na presença de verapamil na concentração de 10^{-7} M, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média de 6 experimentos para o controle e 5 experimentos com o verapamil. As barras verticais indicam os erros padrão da média.

Tabela I - Nesta tabela estão representados os valores das CE 50 e CE 25 obtidos a partir das curvas concentração - efeito completas e cumulativas à lidocaína; lidocaína + verapamil; bupivacaína e bupivacaína + verapamil, na frequência de átrio direito isolado de cobaia.

Grupo	CE 50	CE 25
Lidocaína	$4,40 \times 10^{-4} M$	$2,37 \times 10^{-4} M$
Lidocaína + Verapamil $10^{-7} M$	$3,26 \times 10^{-4} M$ n.s.	$0,34 \times 10^{-4} M^*$
Bupivacaína	$0,70 \times 10^{-4} M$	$2,71 \times 10^{-5} M$
Bupivacaína + Verapamil	$0,53 \times 10^{-4} M$ n.s.	$1,86 \times 10^{-5} M^*$

n.s. = não significativos ao nível de 5%
* $p < 0,05$

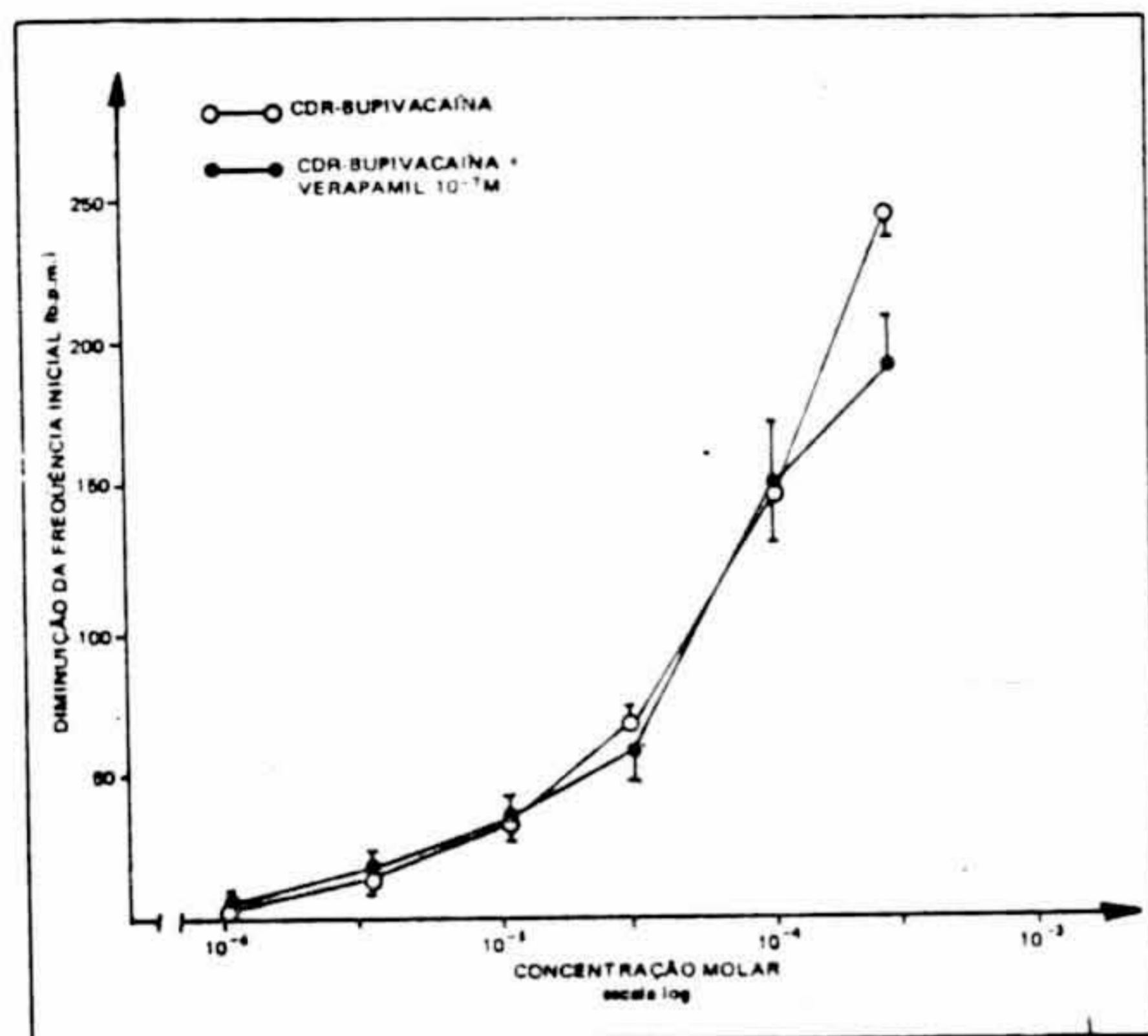


Fig. 2 Curvas dose-resposta médias da bupivacaína (controle) e da bupivacaína na presença de verapamil na concentração de $10^{-7} M$, em átrio direito isolado de cobaia. Cada ponto representa a média de 6 experimentos para o controle e de 5 experimentos com o verapamil. As barras verticais indicam os erros padrão da média.

quência atrial, em átrio direito isolado de cobaia (Figura 1). A média dos valores das CE 50, na presença de verapamil, não diferiu significativamente no controle ($p > 0,05$), entretanto houve diferença significativa a nível de CE 25 ($p < 0,05$) (Tabela I).

A bupivacaína quando adicionada ao líquido nutriente, promoveu diminuição dose-dependente de frequência atrial, na presença e ausência de verapamil (Figura 2). A média dos valores das CE 50 obtida na presença de verapamil não diferiu significativamente ($p > 0,05$) daquela obtida com o controle, porém diferiu a nível de CE 25 ($p < 0,05$) (Tabela I).

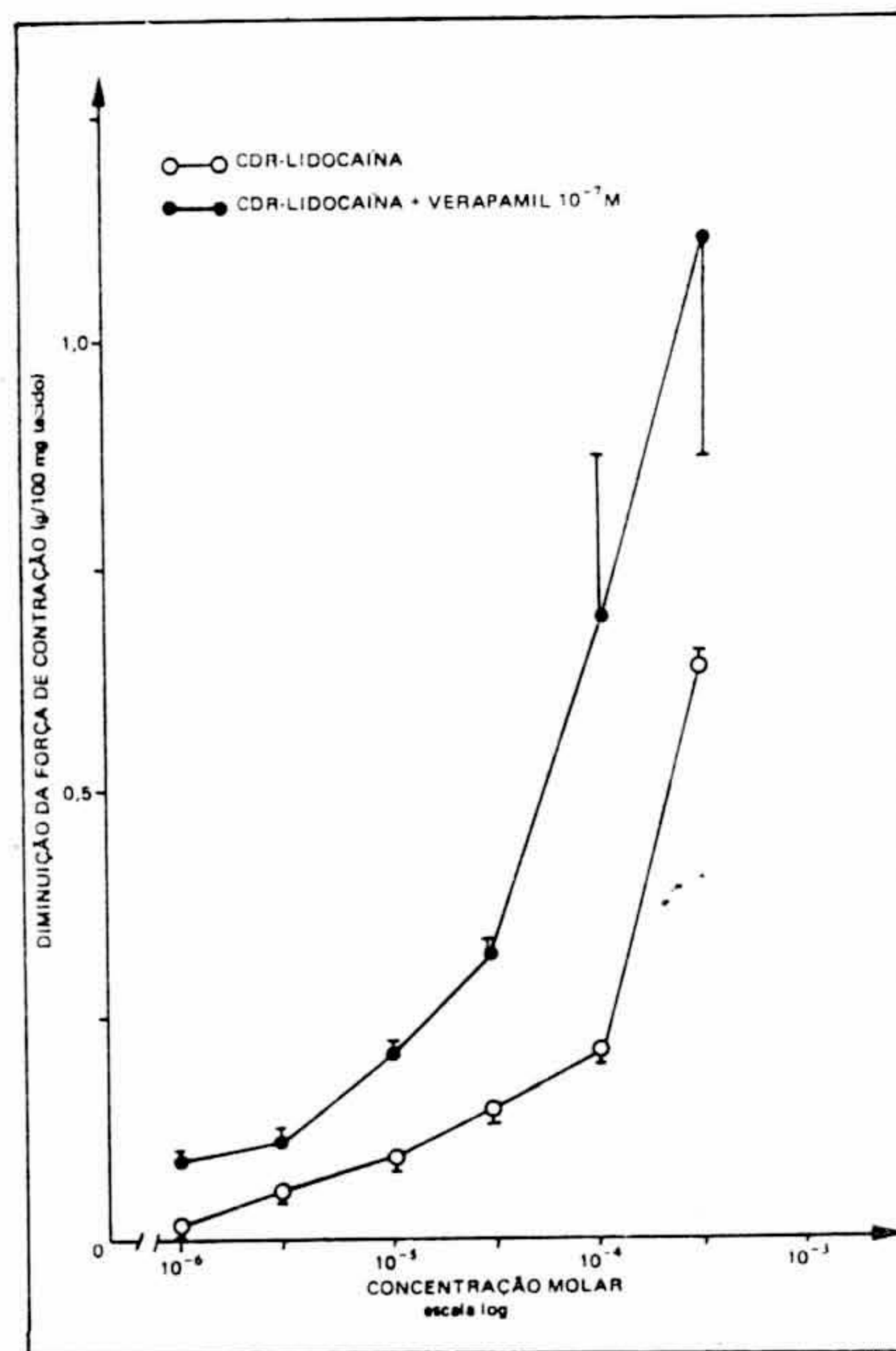


Fig. 3 Curvas dose-resposta médias à lidocaína (controle) e à lidocaína na presença de verapamil ($10^{-7} M$) com átrio esquerdo isolado de cobaia, estimulado eletricamente. Cada ponto representa a média de 6 experimentos para o controle e 5 experimentos com o verapamil. As barras verticais indicam os erros padrão da média.

Tabela II - Nesta tabela estão representados os valores das CE 50 e CE 25 obtidos a partir das curvas concentração - efeito completas e cumulativas à lidocaína; lidocaína + verapamil; bupivacaína e bupivacaína + verapamil; na força de contração do átrio esquerdo isolado de cobaia, estimulado eletricamente

Grupo	CE 50	CE 25
Lidocaína	$1,29 \times 10^{-4} M$	$3,71 \times 10^{-5} M$
Lidocaína + Verapamil $10^{-7} M$	$0,46 \times 10^{-4} M$ n.s.	$4,90 \times 10^{-5} M$ n.s.
Bupivacaína	$0,25 \times 10^{-4} M$	$1,57 \times 10^{-5} M$
Bupivacaína + Verapamil $10^{-7} M$	$0,41 \times 10^{-4} M$ n.s.	$0,91 \times 10^{-5} M$ n.s.

n.s. = não significativo ao nível de 5%

Grupo II: a adição de lidocaína no líquido nutriente, na presença e ausência de verapamil, promoveu no átrio esquerdo isolado de cobaia, uma diminuição dose-dependente da força de contração (Figura 3). Os valores das CE 50 e CE 25 obtidos na presença do verapamil não diferiram significativamente ($p > 0,05$) do controle (Tabela II).

A bupivacaína quando adicionada ao líquido nutriente, promoveu diminuição da força de contração atrial, na presença e ausência de verapamil (Figura 4).

Os valores das CE 50 e CE 25 na presença de verapamil não diferiram de forma significativa ($p > 0,05$) daqueles obtidos com o controle.

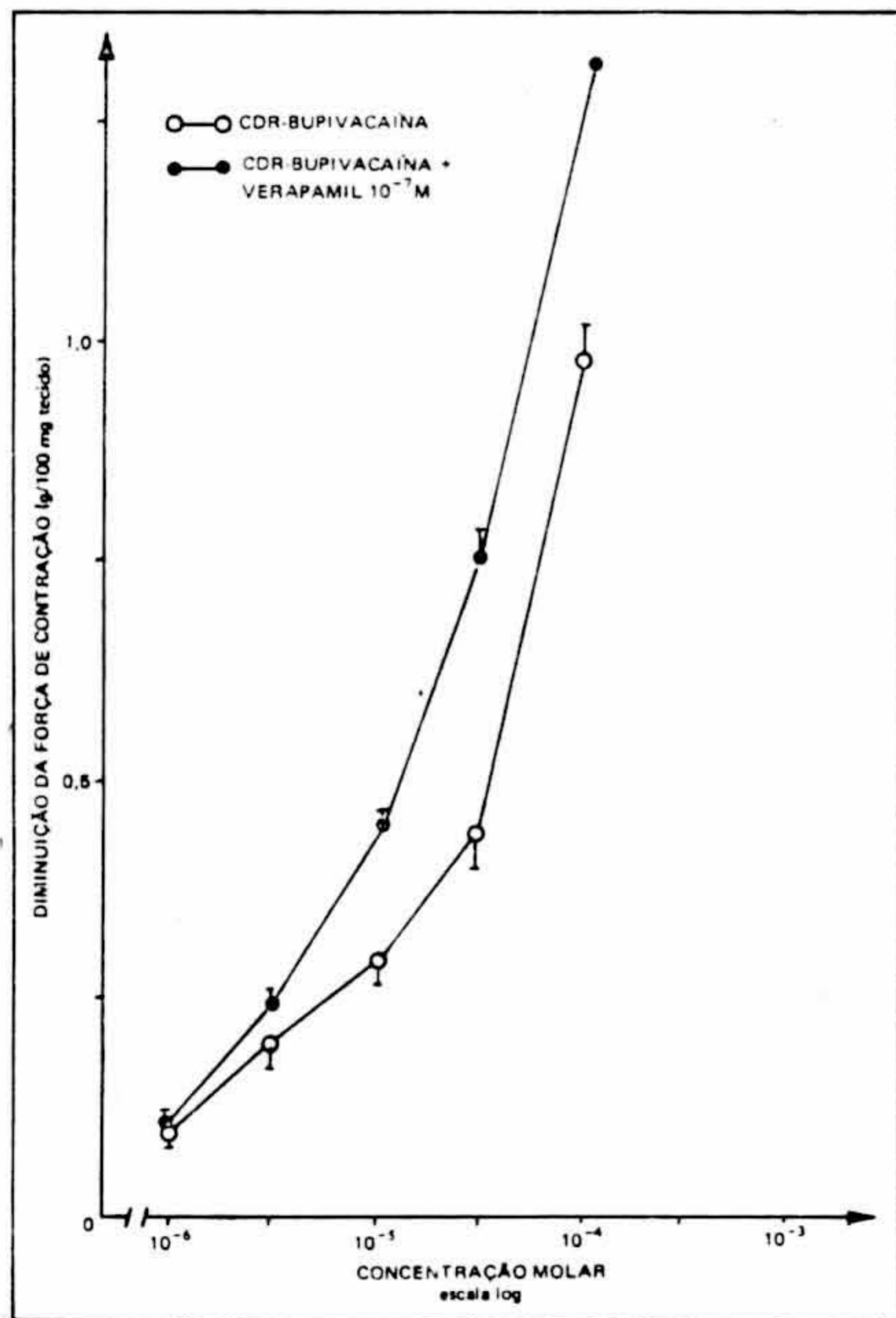


Fig. 4 Curvas dose-resposta médias da bupivacaína na presença de verapamil (10^{-7} M) em átrio esquerdo isolado de cobaia, estimulado eletricamente. Cada ponto representa a média de 6 experimentos para o controle e 5 experimentos com o verapamil. As barras verticais indicam os erros padrão da média.

DISCUSSÃO

O verapamil e outros bloqueadores de entrada de cálcio têm indicações terapêuticas em uma grande variedade de alterações cardiocirculatórias. Desta forma, nestes últimos anos vem aumentando a ocorrência de pacientes utilizando cronicamente esses medicamentos e da mesma maneira tem aumentado seu uso na reversão de taquiarritmias durante o ato anestésico-cirúrgico^{1,2}.

Diante disto, tem sido muito pesquisada a interação entre os bloqueadores de entrada de cálcio e os anestésicos gerais. Vários estudos experimentais das repercussões cardiocirculatórias pela interação entre bloqueadores de entrada de cálcio e halogenados (halotano e enflurano) já foram realizados^{2,3}. A inexistência de estudos quanto à ação conjunta de anestésicos locais e bloqueadores de entrada de cálcio motivou esta pesquisa.

Estudos experimentais têm demonstrado que a depressão causada pelos bloqueadores de entrada de cálcio no marcapasso atrial e no nó A.V. assim como na contratilidade atrial e ventricular é dose-dependente^{1,3}.

O contato do átrio direito e esquerdo com o verapamil na dose de 10^{-7} M determinou efeito depressor sobre o cronotropismo bem como sobre o inotropismo. A utilização desta dose baseou-se no trabalho de Kraynack et al.^{1,4}, que encontraram um antagonismo seletivo para os canais lentos de cálcio, com mínimo efeito sobre os canais rápidos de sódio.

Nestas condições experimentais a realização de curvas dose-resposta à lidocaína e à bupivacaína sobre o marcapasso cardíaco determinou uma potenciação do efeito depressor. Esse comportamento se evidenciou particularmente com as doses iniciais, de tal ordem que a análise estatística a nível de CE 25 mostrou uma diferença significativa, o mesmo não ocorrendo a nível de CE 50.

Essa potenciação cronotrópica negativa deve ocorrer em nível molecular pela especificidade que os A.L. têm em bloquear os canais de sódio⁴, efeito este combinado ao bloqueio dos canais de cálcio e/ou sódio^{1,5} determinado pelo verapamil. Neste sentido a geração do potencial de ação destas células dependente da ativação de uma corrente de entrada de $Na^+ - Ca^{++}$ está comprometida^{1,6}.

A não potenciação a nível de CE 50 sugere que a dose utilizada foi insuficiente ou que o aumento da concentração do A.L. tenha interferido de

alguma forma na ação do verapamil. Entretanto, a comprovação desta hipótese será objeto de estudo experimental em nosso laboratório.

Em contrapartida, quanto ao inotropismo o ensaio da lidocaína e bupivacaína na presença de verapamil, em que pese uma tendência de desvio das curvas à esquerda, o estudo a nível das CE 50 e CE 25 não mostrou diferença quando comparadas aos controles. Sendo o cálcio essencial ao acoplamento excitação-contração do miocárdio e das células contráteis do músculo liso vascular¹⁷ a combinação de anestésicos locais com verapamil deveria produzir uma potenciação do efeito ino-

trópico negativo. A inexistência de potenciação vem reforçar a idéia de que a dose de verapamil foi insuficiente para determinar um bloqueio de canais lentos de cálcio do miocárdio atrial.

Entretanto, a tendência de desvio das curvas à esquerda, sem expressão estatística, não invalida a hipótese de um possível sinergismo entre verapamil e anestésicos locais.

Desta forma, enquanto não forem acrescentadas mais informações a respeito dessa interação devem ser tomadas medidas de precaução quando da utilização de A.L. em pacientes tratados com bloqueador de entrada de cálcio.

Simonetti M P B, Nogro D — Interação anestésicos locais e agentes bloqueadores de entrada de cálcio em átrios direito e esquerdo de cobaia.

Foi estudada "in vitro" a interação entre anestésicos locais (bupivacaína e lidocaína) e bloqueadores de entrada de cálcio (verapamil) quanto ao cronotropismo e ao inotropismo cardíacos. A preparação utilizada foi a de átrios direito e esquerdo de cobaia. Os resultados mostraram que o verapamil potencializa, nas condições deste estudo, o efeito cronotrópico negativo tanto da lidocaína como da bupivacaína sobre o coração. Por outro lado, o verapamil potencializa o efeito inotrópico negativo da lidocaína mas não o da bupivacaína sobre o coração. É discutido o possível mecanismo da interação.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, bupivacaína, lidocaína; ANIMAL: cobaia; ANTAGONISTAS: entrada de cálcio, bloqueador, verapamil; CORAÇÃO: átrio; INTERAÇÃO (DROGAS)

Simonetti M P B, Nogro D— Interacción de anestésicos locales y agentes bloqueadores de la entrada de calcio en los átrios derecho e izquierdo de una cobaya.

"In vitro", fue estudiada la interacción entre anestésicos locales (bupivacaina y lidocaina) y los bloqueadores de la entrada de calcio (verapamil) en lo que se dice respecto al cronotropismo y el inotropismo cardíacos. La preparación utilizada fue la de átrios derecho e izquierdo de una cobaya. Mostraron los resultados que el verapamil potencializa, en las condiciones de este estudio, el efecto cronotrópico negativo, ya sea en la lidocaina como en la bupivacaina, sobre el átrio derecho. Al mismo tiempo, el verapamil no potencializó el efecto inotrópico negativo de la lidocaina y la bupivacaina sobre el átrio izquierdo. Se discute el posible mecanismo de esta interacción.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawson N W, Kraynack B J, Gintautas J — Neuromuscular and electrocardiographic responses to verapamil in dogs. *Anesth Analg*, 1983; 62: 50-54.
2. Kapur P A, Flacke W E, Olewine S K, Van Etten P A — Cardiovascular and catecholamine responses to verapamil during enflurane anesthesia. *Anesthesiology Abstracts*, A14, V55, 1981.
3. Kapur P A, Flacke W E — Epinephrine-induced arrhythmias and cardiovascular function after verapamil during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology*, 1981; 55: 218-225.
4. Gliklich J I, Hoffman B F — Sites of action and active forms of lidocaine and some derivatives on cardiac Purkinje fibers. *Circ Res*, 1978; 43: 638-651.
5. Fleckenstein A — Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation contraction coupling of muscle and their role in the prevention of production of myocardial lesions. In: *Calcium and the heart*. P. Harris e L. H. Ope (eds.). London, Academic Press, 1971.
6. Kohlhardt M, Bauer B, Krause H, Fleckenstein A — New selective inhibitors of the transmembrane Ca⁺⁺ conductivity in mammalian myocardial fibers: studies with the voltage clamp technique. *Experientia*, 1972; 28: 288-289.
7. Bayer R, Kalusche D, Kaufmann R, Manhold R — Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D600 in mammalian myocardium III. Effects of the optical isomers on transmembrane action potentials. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1975; 290: 81-97.

8. Tritthart H, Flockenstein B, Fleckenstein A — Some fundamental actions of antiarrhythmic drugs on the excitability and the contractility of single myocardial fibers. *Arch Expt Path Pharmacol*, 1971; 269: 212-219.
9. Hawkins D F — Studies on veratrum alkaloids. XXXIV. Actions of veratramine on spontaneously beating guinea-pig atrium preparations. *J Pharmacol Exp Ther*, 1962; 137: 307-312, 1962.
10. Van Rossum J M — Cumulative dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drugs parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1963; 143: 299-330.
11. Snedecor G W, Cochran W G — Statistical methods 6. ed. Ames Iowa State Univ Press, 1974.
12. Reves J G, Kissin I, Lell W A, Tosone S — Calcium entry blockers: uses and implications for Anesthesiologists. *Anesthesiology*, 1982; 57: 504-518.
13. Refsum H, Landmark K — The effect of a calcium-antagonistic drugs, nifedipine, on the mechanical and electrical activity of the isolated rat atrium. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1975; 37: 369-76.
14. Kravack B J, Lawson N W, Gintautas J — Local anesthetic effect of verapamil *in vitro*: regional anesthesia, 1982; 7: 114-117.
15. Nayler W G, Poole-Wilson P — Calcium antagonists: definition and mode of action. *Basic Res Cardiol*, 1981; 76: 1-10.
16. Maylie J, Morad M, Weiss J — A study of pace-maker potential in rabbit sinoatrial node: measurement of potassium activity under voltage-clamp conditions. *J Physiol*, 1981; 311: 161-178.
17. Braunwald E — Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *New England J Med*, 1982; 307: 1618-1627.

AGRADECIMENTO: *As autoras agradecem a assistência técnica da Sr^a Judith Camillo de Souza.*