



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeitos citotóxicos de anestesia local com lidocaína/ropivacaína em linhagens celulares de melanoma humano

Ding-Kun Kang*, Li-Yan Zhao e Hong-Li Wang

Department of Anesthesiology, Luoyang Orthopedic – Traumatological Hospital, Luoyang, China

Recebido em 22 de fevereiro de 2015; aceito em 15 de abril de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Lidocaína;
Ropivacaína;
Citotoxicidade;
Anestésicos locais do grupo amino-amida;
Linhagens celulares de melanoma;
Citometria de fluxo

Resumo

Justificativa: Os anestésicos locais (ALs) são geralmente considerados como seguros, mas citotoxicidade foi relatada em vários anestésicos locais usados em seres humanos, a qual não é bem investigada. No presente estudo, a citotoxicidade de lidocaína e ropivacaína e da combinação de lidocaína e ropivacaína foi avaliada em linhagens celulares de melanoma humano. Melfalano, um agente alquilante de mostarda nitrogenada, foi usado como um agente de controle para a comparação da atividade citotóxica.

Métodos: Linhagens celulares de melanoma, A375 e Hs294T foram expostas por uma hora a concentrações diferentes dos agentes mencionados acima. A viabilidade celular após a exposição foi determinada por citometria de fluxo.

Resultados: Os ALs investigados mostraram citotoxicidade prejudicial nas linhagens celulares de melanoma estudadas dependente do tempo ($p < 0,001$), da concentração ($p < 0,001$) e do agente. Em ambas as linhagens de células A375 e Hs294T, níveis mínimos de viabilidade celular foram encontrados após 72 horas de exposição a esses agentes. Lidocaína a 2% provocou uma redução das células vitais para $10\% \pm 2\%$ e $14\% \pm 2\%$ em A375 e Hs294T, respectivamente, após 72 horas de exposição. Ropivacaína a 0,75% após 72 horas reduziu as células viáveis para $15\% \pm 3\%$ e $25\% \pm 3\%$, em A375 e Hs294T, respectivamente. A viabilidade celular mínima após exposição de 72 horas para a combinação foi de $10\% \pm 2\%$ e $18\% \pm 2\%$ em A375 e Hs294T, respectivamente. A viabilidade celular mínima após exposição de 72 horas ao melfalano foi de $8\% \pm 1\%$ e 12 ± 2 , em A375 e Hs294T, respectivamente.

Conclusão: Os ALs têm atividade citotóxica em linhagens de células de melanoma humano de modo dependente do tempo, da concentração e do agente. A apoptose nas linhagens celulares foi mediada por meio da atividade das caspases-3 e caspases-8.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: kangdingkun63@gmail.com (D.K. Kang).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2016.08.002>

0034-7094/© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Como citar este artigo: Kang DK, et al. Efeitos citotóxicos de anestesia local com lidocaína/ropivacaína em linhagens celulares de melanoma humano. Rev Bras Anesthesiol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2016.08.002>

KEYWORDS

Lidocaine;
Ropivacaine;
Cytotoxicity;
Aminoamide local
anesthetics;
Melanoma cell lines;
Flow cytometry

Cytotoxic effects of local anesthesia through lidocaine/ropivacaine on human melanoma cell lines

Abstract

Background: Local anesthetics (LAs) are generally considered as safe, but cytotoxicity has been reported for several local anesthetics used in humans, which is not well investigated. In the present study, the cytotoxicity of lidocaine, ropivacaine and the combination of lidocaine and ropivacaine were evaluated on human melanoma cell lines. Melphalan, a nitrogen mustard alkylating agent, was used as a control agent for comparison of cytotoxic activity.

Methods: Melanoma cell lines, A375 and Hs294T, were exposed to 1 h to different concentrations of above agents. Cell-viability after exposure was determined by flow cytometry.

Results: Investigated LAs showed detrimental cytotoxicity on studied melanoma cell lines in time- ($p < 0.001$), concentration- ($p < 0.001$), and agent dependant. In both A375 and Hs294T cell lines, minimum cell viability rates were found after 72 h of exposure to these agents. Lidocaine 2% caused a reduction of vital cells to $10\% \pm 2\%$ and $14\% \pm 2\%$ in A375 and Hs294T, respectively after 72 h of exposure. Ropivacaine 0.75% after 72 h reduced viable cells to $15\% \pm 3\%$ and $25\% \pm 3\%$ in A375 and Hs294T, respectively. Minimum cell viability after 72 h exposure to the combination was $10\% \pm 2\%$ and $18\% \pm 2\%$ in A375 and Hs294T, respectively. Minimum cell viability after 72 h exposure to melphalan was $8\% \pm 1\%$ and $12\% \pm 2\%$, in A375 and Hs294T, respectively. **Conclusion:** LAs have cytotoxic activity on human melanoma cell lines in a time-, concentration- and agent-dependant manner. Apoptosis in the cell lines was mediated through activity of caspases-3 and caspases-8.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Pouco se sabe sobre a quimioterapia e os anestésicos em geral. Em cenários perioperatórios e ambulatoriais, anestésicos locais são aplicados por via intra-articular.¹ Os anestésicos locais do tipo aminoamida exibem sua atividade principalmente ao bloquear a condução do impulso de axônios do nervo de modo reversível. Lidocaína e ropivacaína são anestésicos locais que pertencem à classe das aminoaminas. O primeiro exibe atividade antiarritmica (classe-1b). Em geral, os anestésicos locais (ALs) previnem ou aliviam a dor por meio de ligação a receptores em sítios específicos dos canais de sódio (Na^+) nos nervos e bloqueiam a movimentação de íons através desses poros. As propriedades clínicas de um AL são determinadas tanto química quanto farmacologicamente.² Demonstrou-se que os ALs, incluindo lidocaína, aplicados topicamente forneceram um bom controle da dor em pacientes com câncer oral ou retal. Lidocaína e ropivacaína são administradas em concentrações de 1,5% ou 2% e 0,5% ou 0,75%, respectivamente, para anestesia cirúrgica, com cardiotoxicidade e toxicidade no SNC reduzidas.^{1,3,4} Esses ALs são amplamente usados no controle da dor em pacientes com câncer de cabeça e pescoço para inibir metástase e recidiva de tumores e reduzir o estresse cirúrgico induzido pela atividade das células NK (*natural killer*). Contudo, estudos *in vitro* e em *in vivo* demonstraram citotoxicidade em várias células cultivadas.^{5,6} Publicações anteriores relataram que a injeção de uma dose única de lidocaína a 1% pode ter atividade condrotóxica significativa. A citotoxicidade de lidocaína em células-tronco mesenquimais, em células orais e de tumores humanos e células endoteliais da córnea e fibroblastos do tendão do

manguito rotador foi relatada anteriormente.⁷⁻¹³ Ropivacaína, um anestésico local aminoamida de ação prolongada, inibe o influxo de íons de sódio reversivelmente e, dessa forma, bloqueia a condução do impulso nas fibras nervosas. Relatou-se que ropivacaína demonstrou potencial reduzido de toxicidade cardíaca e no CNS e que é usada com mais frequência em anestesia local e no manejo das dores do parto e dor no pós-operatório. Além da atividade anestésica local, relatou-se também que ropivacaína inibiu a agregação plaquetária e a atividade antibacteriana em estudos *in vitro*. Também há relato da citotoxicidade de ropivacaína em linhagens de células mesenquimais a uma concentração de 0,5%. A neurotoxicidade dos anestésicos locais foi associada à apoptose.^{10,14-18} Embora os anestésicos locais do tipo aminoamida sejam usados há muito tempo para várias complicações, não há informação adequada sobre a atividade citotóxica desses agentes, o que requer estudo detalhado. A atividade citotóxica dos ALs comumente usados em casos de melanoma ainda não foi amplamente estudada. A nossa hipótese foi que esses ALs aminoamidas regularmente usados têm efeitos citotóxicos em melanoma humano, a forma mais letal de câncer de pele, de forma específica para o agente, o tempo e a dose. Neste estudo, além de avaliar diferentes concentrações dos ALs mencionados acima, investigamos a combinação de ambos os compostos para avaliar o potencial citotóxico. O objetivo primário do estudo foi investigar se esses LAs comumente usados têm efeitos citotóxicos em linhagens de células de melanoma. Neste estudo, o efeito do pH dos ALs na morte celular de linhagens de células de melanoma também foi avaliado. O teste de atividade das caspases foi feito para confirmar se a morte celular foi causada por apoptose.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8611514>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8611514>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)