

Equivalência de Formulações Farmacêuticas da Lidocaína. Estudo em Anestesia Peridural para Cesarianas

L. E. Imbeloni, TSA¹

Imbeloni L E – Equivalency of two lidocaine formulations: clinics evaluation in epidural anesthesia for caesarean section

The equivalency of formulations of lidocaine available in Brazil was studied in epidural anesthesia for caesarian section. The results regarding onset time analgesia levels motor block of rectus abdominalis and lower limbs muscles showed no difference between both drugs. Induction-delivery time and Apgar scores were similar. The chemical analysis of both formulations showed similar results regarding pH and drug concentrations.

Key Words: ANESTHESIA: obstetrics; ANESTHETIC TECHNIQUES: epidural; ANESTHETIC, Local: lidocaine

Os anestésicos locais são substâncias que produzem um bloqueio reversível do impulso nervoso. A lidocaína, um anestésico local do grupo amida, quando comparada à procaína, produz um bloqueio da condução nervosa mais rápido, mais intenso e de maior duração¹, sendo menos cardiotoxicidade do que a bupivacaína^{2,3}.

A existência de um mesmo princípio ativo, sob mesma forma de apresentação farmacêutica, pode suscitar dúvidas ao clínico quanto à sua eficácia. É fato conhecido que a resposta terapêutica à grande maioria das medicações é extremamente variável, dependendo de inúmeros fatores, dos quais se des-

tacam o grau de hidratação do princípio ativo; a presença de excipientes, conservantes e/ou corantes; tamanho e formas das partículas; pH, quantidade e tipo de impurezas; difusibilidade; fabricante; origem da matéria-prima etc.⁴.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar a equivalência da lidocaína fabricada por dois laboratórios, em anestesia peridural para cesarianas.

METODOLOGIA

Em estudo comparativo duplamente encoberto, com distribuição aleatória, foram selecionadas 60 pacientes para cesariana eletiva. A apresentação de qualquer doença durante a gestação excluía automaticamente a grávida do estudo. Nenhuma medicação pré-anestésica foi utilizada. Todas as pacientes foram informadas e concordaram em participar do estudo. As duas apresentações de lidocaína usadas foram as existentes na clínica onde se realizou o estudo, com sua validade dentro do prazo preconizado pelos fabricantes.

Trabalho realizado na Clínica Obstétrica Santa Maria Madalena

1 Membro do CET-SBA Hospital de Ipanema – INAMPS – RJ

*Correspondência para Luiz Eduardo Imbeloni
Av. Epitácio Pessoa 2566/410-A
22471- Rio de Janeiro – RJ*

Apresentados em 10 de julho de 1989

*Aceito para publicação em 23 de agosto de 1989
© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

Na sala de operações, procedeu-se à monitorização com ECG e pressão arterial, canulização de veia, com cateter 18 ou 16 sob anestesia local, injeção de metoclopramida 20mg e infusão de solução de Ringer com lactato, no volume de 500 a 1.000ml. O estudo foi realizado de uma forma duplamente encoberta e as pacientes divididas aleatoriamente conforme o anestésico utilizado: grupo 1: ML = Merrell-Lepetit e grupo 2: C = Cristália. O bloqueio peridural foi realizado após antisepsia com álcool iodado a 37°C, com a paciente em decúbito lateral esquerdo, interespaço L2-L3, sendo o espaço peridural identificado pela perda da resistência com ar. Após sua identificação a dose teste (3ml de lidocaína a 2% e 15µg de epinefrina), foram administrados 22ml da mesma substância acrescida de epinefrina 1:200.000, diluída na hora. A hipotensão foi primeiramente tratada com desvio do útero e aumento da reposição hídrica, posteriormente com vasopressor (efedrina ou etilefrina). Após a retirada do feto, administrou-se ocitocina (5 UI) em infusão contínua, e a sedação foi obtida com doses fracionadas de diazepam. Os tremores quando presentes foram tratados com meperidina por via venosa, na dose de 30mg.

Foram avaliados pela picada da agulha, o tempo de latência até atingir T12; o nível sensitivo máximo inicial (antes da incisão) e o final (término da cirurgia); o grau de relaxamento abdominal pelo cirurgião (ruim, regular, bom e ótimo); o bloqueio motor dos membros inferiores (teste de Bromage)⁵ e o relaxamento dos músculos retos abdominais (teste do MRA)⁶ no final da cirurgia; o tempo injeção-delivramento; o índice de Apgar no 1º e 5º minutos; os efeitos colaterais; tempo de anestesia (punção peridural/final da cirurgia) e tempo cirúrgico (incisão da pele/final da cirurgia).

Para análise química, as amostras foram enviadas ao Instituto Nacional de Tecnologia do Ministério da Ciência e Tecnologia, onde procedeu-se seus dosamentos, segundo o método descrito na farmacopeia britânica⁷.

Para a avaliação da significância estatística das comparações foram utilizados os testes t de Student, qui-quadrado e qui-quadrado com correção de Yates.

RESULTADOS

Os grupos foram semelhantes quanto à idade, peso e altura, não ocorrendo diferenças significativas quanto às doses de lidocaína utilizadas em mg. kg⁻¹ (Tabela I).

O tempo para atingir T12 foi de 5,06 min no grupo ML e 4,55 no grupo C, não se evidenciando diferenças significativas (Fig. 1).

Tabela I - Características gerais das pacientes e dose de lidocainas empregadas em cada grupo.

	Grupo 1 Merrell-Lepetit n=30	Grupo 2 Cristália n=30
Idade(anos) (extremos)	28 ± 06 (17-37)	28 ± 04 (21 - 39)
Peso(kg) (extremos)	73 ± 11 (51 - 98)	72 ± 20 (56 - 100)
Altura(cm) (extremos)	163 ± 08 (152 - 180)	162 ± 05 (155 - 174)
Dose (mg. kg ⁻¹) (extremos)	7,00 ± 1,13 (5,10 - 9,80)	7,05 ± 0,94 (5,00 - 8,92)

Valores apresentados em média ± DP.

Não foram evidenciadas diferenças significativas entre os dois grupos pelo teste t de Student.

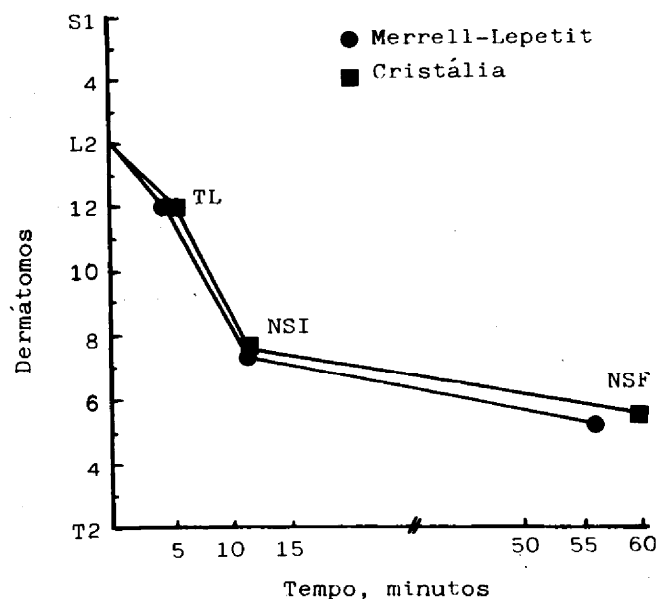


Fig. 1 Distribuição da perda da sensibilidade no tempo. TL=tempo de latência, NSI = nível sensitivo na incisão, NSF = nível sensitivo final cirurgia.

Não existe diferença entre os grupos pelo teste t de Student.

O nível superior da analgesia no início da cirurgia (± 12 min) atingiu T7,70 no grupo ML e T7,43 no grupo C, sem diferença significativa. No final da cirurgia, em torno de 40 min após a primeira avaliação houve um aumento do nível da analgesia de dois dermatômos em ambos os grupos, evidenciando comportamento semelhante (Fig. 1).

Os resultados combinados da avaliação do bloqueio motor pela escala de Bromage e do MRA são mostrados na Tabela III. Os bloqueios MRA de 0% e 100% não apareceram em nenhuma das pacientes. Noventa e três por cento (28 pacientes) apresentaram o bloqueio MRA de 60-80% e 7% (duas pacientes) o MRA de 40% em ambos os grupos, sem di-

Tabela II - Tempo de latência, nível sensitivo, hipotensão arterial, tempo injeção peridural-delivramento, índice de Apgar tempo anestésico e tempo cirúrgico.

	Grupo 1 Merrell-Lepetit n=30	Grupo 2 Cristália n=30
Tempo de latência (min)	5,06 ± 1,16	4,55 ± 1,14
Nível sensitivo incisão	T7,70 ± 0,84	T7,43 ± 1,52
Nível sensitivo final	T5,37 ± 0,89	T5,10 ± 1,30
Hipotensão arterial (n,%)	6(20%) (20)	5 (17%) *
Tempo ID (min)	18,00 ± 2,89	16,77 ± 4,68
Índice de Apgar: 1° min	8,17 ± 0,76	8,10 ± 0,55
5° min	9,10 ± 1,78	8,87 ± 0,43
Tempo de anestesia (min)	58,00 ± 8,87	56,37 ± 12,70
Tempo de cirurgia (min)	36,50 ± 8,22	38,07 ± 11,46

Valores apresentados em média ± DP.

Não foram evidenciadas diferenças significantes entre os grupos avaliados pelos testes t de Student e qui-quadrado

ferenças significantes De outra forma o bloqueio 0 da escala de Bromage não ocorreu em nenhuma paciente de ambos os grupos. Não houve diferença significativa quanto ao aparecimento dos bloqueios 1, 2 e 3 da escala de Bromage com ambas as preparações de lidocaína (Tabela III), Ao compararmos as duas escalas, vemos que não houve correspondência entre elas, independente das formulações de lidocaína empregadas.

Os relaxamento musculares ruim e regular não apareceram em nenhuma das pacientes de ambos os grupos. O relaxamento bom ocorreu em 15 pacientes no grupo ML e 11 no grupo C, assim como o relaxamento ótimo apareceu em 15 do grupo ML e 19 do grupo C. Não ocorreu diferença significativa

entre as duas apresentações de lidocaína em relação aos graus de relaxamento muscular (Fig. 2).

O tempo entre a injeção e o nascimento foi de 18 min com a lidocaína ML e de 16,77 min com a C, sem diferença significativa (Tabela II). Todos os recém-natos obtiveram escore de Apgar de 8 ou mais no 1° e 5° min de vida, em ambos os grupos (Tabela II). Houve um natimorto no grupo ML. Ocorreu hipotensão em seis pacientes com lidocaí-

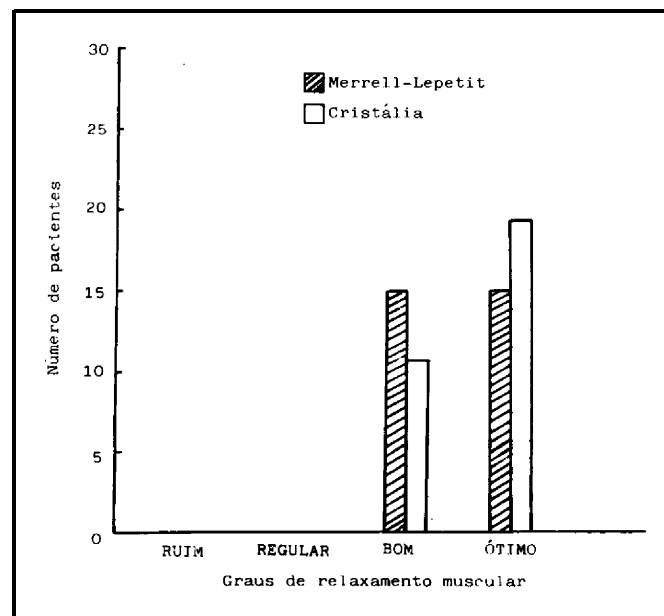


Fig. 2 Graus de relaxamento muscular avaliados pelo cirurgião e anestesista. Não existe diferença significativa entre os grupos pela análise do qui-quadrado.

Tabela III - Resultados combinados de bloqueio motor e RAM nos dois grupos.

Teste Bromage	Merrell-Lepetit				Teste Bromage	Cristália			
	0%	Teste RAM				0%	Teste RAM		
		20-40%	60-80%	100%			20-40%	60-80%	100%
0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33%	0	0	1	0	0	0	3	0	0
66%	0	1	12	0	0	2	11	0	0
100%	0	1	15	0	0	0	14	0	0

Não existe correlação entre as duas escalas pelo qui-quadrado, com correção de Yates

na ML e 5 com a lidocaína C, sem diferença significativa (Tabela II). O tempo de anestesia assim como o tempo cirúrgico foram praticamente os mesmos em ambos os grupos, sem diferença significativa (Tabela II).

Em relação às análises químicas, observa-se a não ocorrência de diferenças tanto em relação ao pH (ML=6,75 e C=6,65) como quanto a concentração do cloridrato de lidocaína comercializada pelos dois fabricantes (ML = 21 mg.ml⁻¹, C = 22 mg.ml⁻¹) (Tabela IV).

Não houve falhas de bloqueio nem necessidade de complementação com anestesia geral em qualquer paciente de ambos os grupos.

Tabela IV - Avaliação dos graus de relaxamento muscular pelo cirurgião.

	Grupo 1 Merrell-Lepetit n=30	Grupo 2 Cristália n=30
Sem	0	0
Ruim	0	0
Regular	15	11
Ótimo	15	19

Não existe diferença significativa pelo teste χ^2 .

Tabela V - Análise química de cloridrato de lidocaína comercializada por dois diferentes laboratórios

Amostra	Lote Validade	Cloridrato de lidocaína anidro % p/V	pH	Veículo
Lidocaína 2% Cristália (C)	8901030 Jan 91	2,2	6.65	H ₂ O
Xilocaína 2% Merrell-Lepetit (ml)	Part. 652	2,1	6,75	H ₂ O

DISCUSSÃO

Este estudo clínico, realizado em anestesia peridural para cesarianas, demonstrou que formulações do mesmo anestésico local de diferentes laboratórios têm o mesmo comportamento.

A cirurgia inicia-se quando o local a ser operado está bem anestesiado. Dependendo do anestésico local utilizado e após peridural, o tempo varia entre 10 e 20 min. Usando lidocaína 1,73% com epinefrina em doses fracionadas de 2 a 5ml, o tempo para iniciar a cirurgia foi de 20 min⁸. Com 25ml de lidocaína 2% com epinefrina, em dose única, este tempo ficou em torno de 12 min, com ambas as apresentações. Entretanto, o tempo para estabele-

cer o nível final da analgesia varia de paciente para paciente e depende de vários fatores. O nível final da analgesia ficou do is dermatômos acima do nível inicial, independente da procedência da lidocaína.

O uso de epinefrina associado ao anestésico local para anestesia obstétrica varia conforme os autores. A adição de epinefrina 1:200.000 à lidocaína, obtém-se uma perda da sensibilidade mais rápida, passando de 8,7 min para 5,4 min⁹, mesmo resultado obtido com ambas as formulações de lidocaína do mercado (ML=5,06 min e C=4,55 min). o bloqueio motor completo dos membros inferiores obtido com 10 ml de lidocaína com epinefrina foi de 30%⁹. Com volume de 25ml de lidocaína, observou-se um aumento do grau de bloqueio motor para 50% com ML e 47% com C. A utilização de 15ml de bupivacaína 0,5% com epinefrina em parto vaginal, proporcionou um bloqueio dos músculos retos abdominais de 60-80% em apenas 20% das pacientes¹⁰. Já em cesarianas com doses de 100-125 mg da mesma substância, este bloqueio foi de 85%⁶. Neste estudo, utilizando a lidocaína 2% com epinefrina, o bloqueio dos músculos retos abdominais de 60-80% ocorreu em 93% das pacientes com ambas as formulações.

Os resultados do pH e da dosagem do cloridrato de lidocaína encontravam-se dentro dos limites propostos pela farmacopéia britânica¹¹. Os valores do pH e do cloridrato de lidocaína foram praticamente os mesmos encontrados quando se avaliou a lidocaína ML (19,63 mg.ml⁻¹) e a lidocaína C (21 mg. ml⁻¹)¹².

A duração e a intensidade de ação de uma determinada droga dependem de sua apresentação farmacêutica, disposição da droga, vias de administração e eliminação, idade, peso, altura, sexo, tolerância à droga, água corporal, balanço eletrolítico e ácido básico e a sensibilidade individual. Futuros estudos poderão mostrar se a equivalência clínica dos anestésicos locais é de grande importância, exceto em casos específicos tais como falha de técnicas.

Os estudos da biodisponibilidade e bioequivalência têm grande valor quando realizados em voluntários^{4,13}. No presente estudo, as duas formulações de lidocaína existentes na clínica, com os medicamentos dentro do prazo de validade e na mesma dose, mostraram-se semelhantes, permitindo, deste modo, que o anestesista possa utilizá-las durante a anestesia peridural para cesarianas.

Imbeloni L E – Equivalência de formulações farmacêuticas da lidocaína – Estudo em anestesia peridural para cesarianas

Estudou-se a equivalência de duas formulações

Imbeloni L E – Equivalencia de fórmulas farmacêuticas de la lidocaína. Estudio en anestesia peridural para cesárias

Se estudió la equivalencia de dos fórmulas farma-

de lidocaína comercializadas no Brasil, em anestesia peridural para cesarianas. Os resultados quanto ao tempo de latência, nível sensitivo de analgesia e bloqueio motor (relaxamento dos músculos retos abdominais e bloqueio motor dos membros inferiores) se mostraram iguais com ambas as lidocaínas. O tempo de injeção-delivramento e índice de Apgar obtidos foram os mesmos. A análise química de ambas as formulações se mostrou semelhante em relação ao pH e a dosagem.

Unitermos: ANESTESIA: obstétrica; TÉCNICA ANESTESIA: peridural; ANESTÉSICOS, Local: lidocaína

céuticas de lidocaína comercializadas en el Brasil, en anestesia peridural para cesárias. Los resultados en relación al tiempo de latencia, nivel sensitivo de analgesia y bloqueio motor (relajamiento de los músculos rectos abdominales y bloqueio motor de los miembros inferiores) se mostraron iguales con ambas lidocaínas. El tiempo de inyección — liberación e índice de Apgar obtenidos fueron los mismos. El análisis químico de ambas formulas se mostró semejante en relación al pH y la concentración.

AGRADECIMENTOS: 1. Ao Instituto Nacional de Tecnologia-MCT nas pessoas do Dr. Paulo Krahe (diretor-geral) e Dra. Ludmila Vokac (química), que permitiram a realização do doseamento das substâncias. 2. Aos professores Jayme A. Sertié e Maria dos Prazeres B. Simonetti, pelas orientações na feitura deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Stoelting R K – Pharmacology and physiology in anesthetic practice. JB Lippincott Cp, Philadelphia. Chanter 7. 1987: 147-168.
2. Block A, Covino B G – Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. Reg Anesth, 1081; 6:55-61.
3. Loehning R W, Tanz R D – Bupivacaine is more cardiotoxic than lidocaine. Anesthesiology, 1981; 55: A165.
4. Simonetti M P B, Nigro D, Sertié J A A – Bioequivalência de formulações farmacêuticas de bupivacaína. Estudo sobre o marcapasso cardíaco. Rev Bras Anest, 1987;37 :3-7.
5. Bromage P R – A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lignocaine and prilocaine in epidural analgesia. Acta Anaesthesiol Scand, 1965; 16:55-69.
6. Van Zundert A, Vaes L, Van der A a P et al – Motor block during epidural anesthesia. Anesth Analg, 1986; 65:333-336.
7. British Pharmacopeia 1980, vol I, pg 630.
8. Gambling D R, May Son K, MacMorland G H, Moore R – Predictability of spread of epidural anesthesia for cesarean section using incremental doses of lidocaine hydcarbonate with epinephrine. Reg Anesth, 1989; 14:133-137.
9. Littlewood D G, Buckley P, Covino B G et al – Comparative study of various local anaesthetic solutions in extradural block in labour. Br J Anaesth, 1979;51:478-518.
10. Carvalho J C A, Torres M L A, Mathias R S, Senra W G – Bloqueio motor durante anestesia peridural para parto vaginal com bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200.000.
11. British Pharmacopeia 1980, vol I, pg 256.
12. Wilner S, Vokac J, Fernandes M R, Marcondes W M – Análise quantitativa de lidocaína e bupivacaína de diversos laboratórios. Rev Bras Anest, 1989; 38:4.
13. Sertié J A A, Zanini A C, Oga Seizi – Serum levels of different formulations of oxytetracycline in adult healthy volunteers. Cur Therap Res, 1985; 38:922-930.