

Ação da Lidocaína e Bupivacaína na Rata Prenhe: Efeito Sobre o Desenvolvimento Ponderal das Crias[‡]

Riosuque Hatanaka[¶] & Hisakazu Hayashi[§]

Hatanaka R, Hayashi H — Ação da lidocaína e bupivacaína na rata prenhe: Efeito sobre o desenvolvimento ponderal das crias. Rev Bras Anest 32: 4: 235 - 242, 1982.

Foi estudado o efeito da injeção intraperitoneal de lidocaína e bupivacaína em ratos (*Rattus norvegicus albinus*) prenhes sobre o desenvolvimento ponderal das crias.

Verificou-se que estes anestésicos locais embora não influenciem na velocidade de crescimento; os pesos médios das crias, cujas mães, receberam lidocaína durante a prenhez são menores do que os pesos médios das crias do grupo controle e do grupo que recebeu bupivacaína.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, lidocaína, bupivacaína; ANIMAL: cobaia; GRAVIDEZ: crias.

AS INTERCORRÊNCIAS CIRÚRGICAS não obstétricas durante a gestação têm aumentado nas últimas décadas. Desde os trabalhos experimentais de Stockard²³ em 1910, chamando a atenção para a influência de anestésicos sistêmicos sobre o desenvolvimento do conceito, uma série de pesquisas^{5,6,7,12,14,16,21}, foram realizadas demonstrando sua ação teratogênica. No entanto, com relação aos anestésicos locais, a literatura é pobre, embora a anestesia regional seja hoje técnica de eleição para as gestantes.

A passagem transplacentária dos anestésicos locais e suas concentrações materno-fetais estão bem determinadas^{4,13,16,18,19,20,22}.

Embora a repercussão dos anestésicos locais sobre o recém-nascido, quando empregados em anestesia obstétrica seja conhecida^{2,8,11,15}, com relação à sua ação teratogênica não se encontram referências¹.

Seguindo um modelo biológico e a linha de pesquisa da Disciplina de Anestesiologia^{6,7}, foi proposto estudar os efeitos da bupivacaína e lidocaína sobre o desenvolvimento ponderal das crias de ratas prenhes.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizadas 20 ratas (*Rattus norvegicus albinus*) adultas, oriundas do Biotério Central da Escola Paulista de Medicina, pesando 180 a 220 gramas, em regime de alimentação normal "ad libitum" e aparentemente sãs.

Foram acasaladas 20 ratas, na proporção de 2 fêmeas para cada macho, diariamente às 18:00 horas, e o teste de prenhez era realizado às 7:00 horas do dia seguinte pela técnica de Hamilton e Wolfe⁹. Positivada a prenhez, eram formados lotes de 3 ratas que após o sorteio, foram colocadas em gaiolas individuais de polipropileno para constituição dos grupos I, II e III com 6 ratas cada.

O grupo I recebeu injeção intraperitoneais diárias de 50 mg.kg⁻¹ de lidocaína a 1%, a partir do 6.º dia de prenhez até o 13.º dia.

Ao grupo II foram ministrados, no mesmo período e pela mesma via, 20 mg.kg⁻¹ de bupivacaína a 0,25%, e o grupo III que constituiu o grupo controle recebeu 0,5 ml de água destilada.

As gaiolas eram visitadas diariamente pela manhã e à tarde para constatação de parição. O dia da parição foi considerado o dia zero.

Havendo crias, essas eram examinadas a olho nú, sendo as ninhadas pesadas diariamente às 7:00 horas, dividindo-se o peso total pelo número de crias para obtenção do peso médio de cada cria de cada ninhada.

Esta operação foi realizada do dia zero ao 20.º dia.

Para análise estatística os grupos I - lidocaína com 63 crias, Grupo II - bupivacaína com 60 crias e Grupo III - controle com 60 crias, num total de 183 crias, foram estudados utilizando-se o método de análise de variância complementada pelo teste de contraste de Tuckey.

RESULTADOS

Decorridos os 21 dias de prenhez de cada rata, foi registrado o número de crias, verificado o peso médio das crias de cada ninhada, cujos dados encontram-se expressos nas tabelas I, II e III, assim como a média dos pesos médios e o desvio padrão.

As médias dos pesos médios das crias das ratas do grupo I - lidocaína foram menores do que as do grupo II - bupivacaína e do grupo III - controle.

A análise de variância mostrou haver regressão linear quando se estudou o desenvolvimento ponderal das ninhadas em função do tempo em dias.

As equações foram calculadas tornando-se os valores de peso observados nos dias 0 - 2 - 4 - 6 - 8 - 10 - 12 - 14 - 16 - 18 (tabelas I, II e III) e as expressões são as seguintes:

[‡] Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia e de Embriologia da Escola Paulista de Medicina e laureado com o Prêmio SAESP - 1981.

[¶] Professor Assistente da Disciplina de Anestesiologia

[§] Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Embriologia

Correspondência para Riosuque Hatanaka
Alameda dos Nhambiquaras, 596, apto. 182
04090 - São Paulo, SP.

Recebido em 28 de outubro de 1981

Aceito para publicação em 29 de outubro de 1981

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

TABELA I

GRUPO I - LIDOCAÍNA

Ratas	N.º de Crias	Peso médio das crias de cada ninhada expresso em gramas durante os primeiros 20 dias de vida extra-uterina																				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A	8	5,25	5,40	6,12	6,70	6,92	7,93	8,75	9,76	10,62	11,96	13,01	13,68	14,56	16,00	17,00	17,30	18,27	18,81	19,68	20,62	21,87
B	12	5,29	5,50	6,25	7,00	7,91	8,69	9,66	10,00	10,97	11,83	13,25	14,08	14,58	15,54	16,16	16,87	17,58	17,95	19,16	20,62	22,25
C	10	4,10	4,45	4,50	4,80	5,35	6,27	6,70	7,50	8,45	9,30	10,19	10,80	11,70	12,22	13,06	14,55	15,05	15,55	16,60	17,10	17,9
D	10	4,60	5,10	5,45	6,20	7,09	7,98	8,60	9,90	11,10	11,70	12,70	13,95	14,97	15,73	16,62	17,75	18,50	18,65	19,65	20,15	20,3
E	12	5,00	5,10	5,37	5,91	6,50	7,35	7,89	8,93	9,86	10,18	10,62	11,10	11,60	12,05	11,95	14,04	14,58	15,00	16,08	16,60	17,33
F	11	4,97	5,39	5,69	6,00	6,50	7,15	7,99	8,30	9,41	10,36	11,10	11,81	12,39	13,43	14,15	15,09	16,31	16,86	17,40	18,72	19,63
Média		4,87	5,16	5,56	6,10	6,71	7,56	8,25	9,07	10,06	10,88	11,81	12,57	13,30	14,16	14,99	15,93	16,71	17,13	18,09	18,96	19,88
Desvio Padrão		0,45		0,63		0,84		0,99		1,03		1,33		1,57		1,83		1,66		1,60		

TABELA II

GRUPO II - BUPIVACAÍNA

Ratas	N.º de Crias	Peso médio das crias de cada ninhada expresso em gramas durante os primeiros 20 dias de vida extra-uterina																				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A	9	5,98	6,50	7,30	8,17	8,70	9,50	10,60	11,71	12,40	13,90	15,00	16,68	17,70	19,18	20,35	20,86	21,87	23,25	23,87	24,81	26,56
B	10	6,17	6,57	7,55	8,73	9,45	10,68	11,90	13,20	14,00	15,31	16,81	18,05	18,95	19,34	20,22	21,17	21,81	22,80	23,90	24,90	27,20
C	12	5,32	5,65	6,40	7,27	7,78	8,58	9,51	10,42	11,07	12,08	13,18	14,16	15,04	16,03	17,11	17,81	18,67	19,50	19,90	20,77	22,22
D	8	5,51	6,25	6,96	7,62	8,55	9,81	10,61	11,18	12,62	13,75	14,82	15,91	16,87	18,25	19,22	19,90	21,25	22,18	22,93	24,15	26,06
E	12	5,04	5,60	6,37	6,69	7,31	7,43	8,92	9,54	10,39	10,73	11,38	12,16	13,03	14,05	14,69	15,37	16,45	17,00	17,68	18,33	18,83
F	9	5,25	5,95	6,66	7,16	8,13	9,52	10,50	11,27	11,60	14,00	15,16	15,55	17,58	18,57	19,48	20,11	21,83	22,55	23,55	24,38	26,22
Média		5,55	6,09	6,87	7,61	8,32	9,25	10,34	11,22	12,18	13,29	14,39	15,42	16,53	17,57	18,51	19,17	20,31	21,21	21,97	22,97	24,34
Desvio Padrão		0,44		0,48		0,75		1,03		1,28		1,87		2,14		2,20		2,26		2,59		

TABELA III

GRUPO III - CONTROLE

Ratas	N.º de Crias	Peso médio das crias de cada ninhada expresso em gramas durante os primeiros 20 dias de vida extra-uterina																				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A	11	5,47	6,04	6,90	7,93	8,97	10,34	10,99	12,22	12,90	13,31	13,81	14,74	15,72	16,72	17,63	18,59	19,09	19,29	19,65	20,54	22,27
B	10	5,52	5,77	6,40	6,92	7,34	8,83	9,57	10,65	12,00	12,64	13,50	14,80	15,70	16,50	17,75	18,10	18,45	18,52	19,15	20,10	21,60
C	10	5,10	5,40	6,10	6,90	7,84	9,12	9,57	10,95	12,10	13,20	13,95	15,45	16,20	16,95	18,00	19,00	19,20	20,32	21,12	22,32	24,20
D	10	5,83	6,14	7,25	8,25	8,89	10,00	11,10	12,15	12,82	14,05	14,80	15,72	16,22	17,00	17,30	17,62	18,07	18,56	19,75	21,58	23,25
E	9	6,26	6,52	7,41	8,48	9,20	10,24	11,88	12,83	13,66	14,94	15,55	16,50	17,44	18,11	18,88	19,12	19,96	20,44	21,11	22,27	24,16
F	10	6,48	7,00	7,91	8,90	9,79	11,10	12,00	13,15	13,80	14,70	15,20	15,70	16,85	17,80	18,15	18,54	19,10	19,70	20,45	21,90	24,50
Média		5,78	6,15	6,99	7,90	8,67	9,94	10,85	11,99	12,88	13,81	14,47	15,49	16,35	17,18	17,95	18,49	18,98	19,47	20,21	21,46	23,33
Desvio Padrão		0,52	0,67	0,90	1,07	0,75	0,83	0,68	0,54	0,65	0,82											

TABELA V

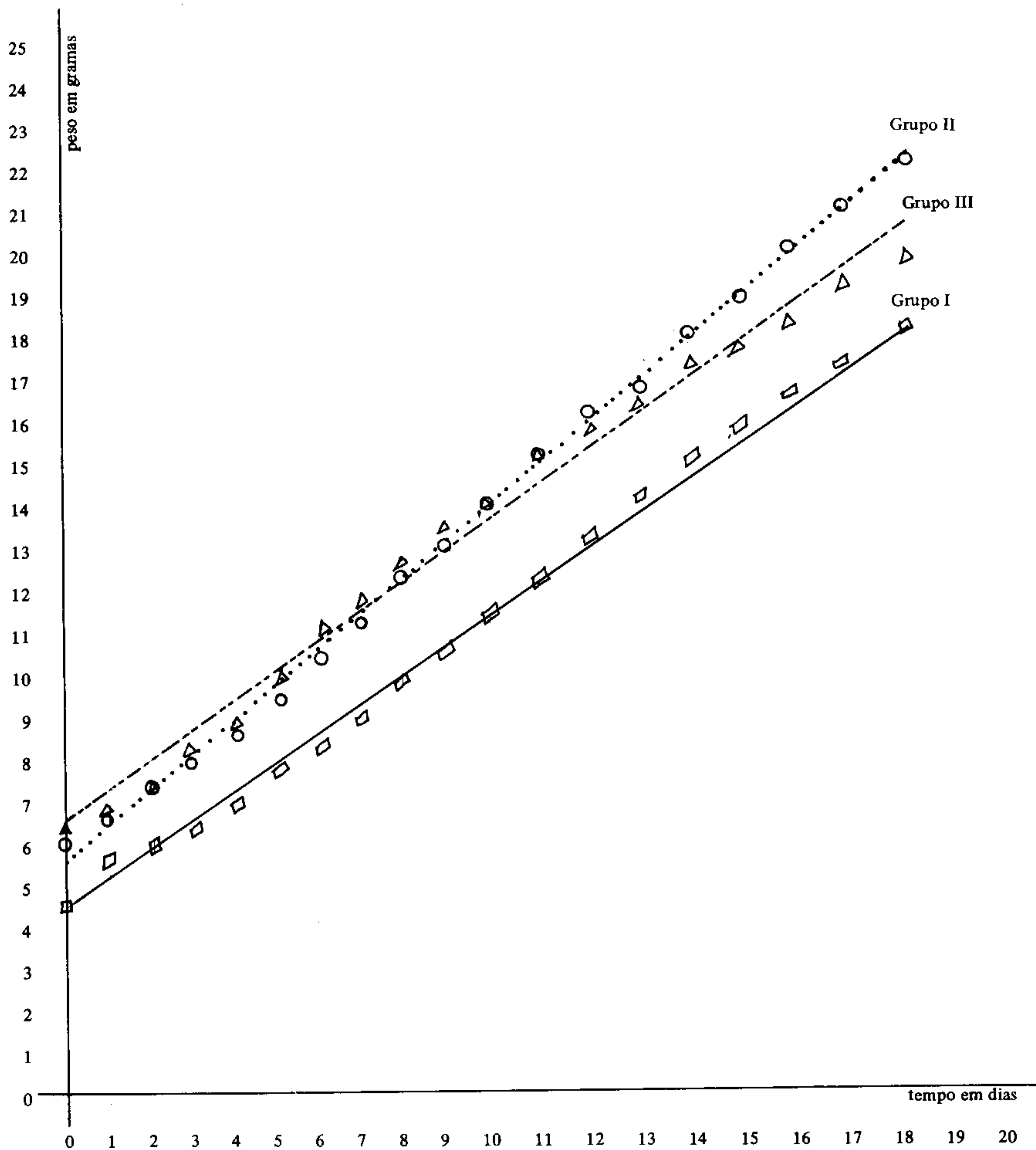
QUADROS COMPARATIVOS DOS PESOS DAS NINHADAS DE CADA GRUPO NOS DIAS 0, 10, 20

GRUPO I - LIDOCAÍNA					GRUPO II - BUPIVACAÍNA					GRUPO III - CONTROLE				
Rata	I.N.	0	10	20	Rata	I.N.	0	10	20	Rata	I.N.	0	10	20
A		5,25	13,01	21,87	A		5,98	15,00	26,56	A		5,47	13,81	22,27
B		5,29	13,25	22,25	B		6,17	16,81	27,20	B		5,52	13,50	21,60
C		4,10	10,19	17,90	C		5,32	13,18	22,22	C		5,10	13,95	24,20
D		4,60	12,70	20,30	D		5,51	14,82	25,06	D		5,83	14,80	23,25
E		5,00	10,62	17,33	E		5,04	11,38	18,83	E		6,26	15,55	24,16
F		4,87	11,81	19,88	F		5,25	15,16	26,22	F		6,48	15,20	24,50
Média		4,87	11,81	19,88	Média		5,55	14,39	24,34	Média		5,78	14,47	23,33

Legenda: I.N. = Idade da ninhada em dias

TABELA IV

CURVA PONDERAL DE CRESCIMENTO DOS GRUPOS ESTUDADOS



□ Grupo I ○ Grupo II △ Grupo III

Grupo I - lidocaína

$$y = 4,07 + 0,77 x$$

Grupo II - bupivacaína

$$y = 4,94 + 0,96 x$$

Grupo III - controle

$$y = 5,72 + 0,84 x$$

A fim de se verificar a existência de diferenças no desenvolvimento ponderal, os valores dos coeficientes angulares das 3 retas foram submetidos a análise de variância que não mostrou diferenças significantes na velocidade de crescimento dos 3 grupos (tabela IV).

Por outro lado, foram comparados os pesos médios das ninhadas dos 3 grupos estudados na idades 0, 10.^o e 20.^o dia pela análise de variância complementada pelo teste de contraste de Tuckey (tabela V).

Os resultados desta análise foram os seguintes:

Idade da ninhada: dia 0 dos 3 grupos

F. calculado = 6,01 (P < 0,05)

O teste de Tuckey mostrou que o peso médio do grupo I - lidocaína é significantemente menor que o peso médio do Grupo controle. As médias dos Grupos II - bupivacaína e Grupo III - controle não diferem significantemente.

Idade da ninhada: 10.^o dia dos 3 grupos

F. calculado = 6,90 (P < 0,001)

O teste de Tuckey mostrou que a média do grupo I - lidocaína é significantemente menor que as médias dos grupos II - bupivacaína e grupo III - controle.

Idade da ninhada: 20.^o dia dos 3 grupos

F. calculado = 6,23 (P < 0,01)

O teste de Tuckey mostrou que os mesmos resultados observados nos da ninhada de 10.^o dia de idade ou seja a ninhada submetida à ação da lidocaína apresentam pesos médios significantemente menores do que aqueles dos grupos II - bupivacaína e grupo III - controle.

DISCUSSÃO

O rato preenche as condições de um animal de laboratório, pois tem sua morfologia, embriologia, genética e fisiologia conhecidas²⁶, além de já constituir um modelo biológico utilizado em pesquisas anteriores^{6, 7}. Daí a indicação desse animal para este trabalho.

A escolha do 6.^o ao 13.^o dia de prenhez para a injeção do anestésico local foi pelo fato deste período corresponder ao início da diferenciação celular e ao início da organogênese do conceito no rato, e que representa o espaço de tempo mais sujeito à ação dos agentes externos sobre o seu desenvolvimento^{5, 6, 7, 10, 21, 25}.

Hatanaka R, Hayashi H – Lidocaine and bupivacaine effects in pregnant rats. Effects on the weight and growth of the litter. Rev Bras Anest 32: 4: 235 - 242, 1982.

The effect of intraperitoneal injection of lidocaine and bupivacaine in the pregnant rats (*Rattus norvegicus albinus*) upon the weight and growth of the litter was studied.

Nevertheless, no difference was found between the groups concerning growth speed, the mean weight of the litter from rats treated with lidocaine was lower than the control and bupivacaine groups.

Escolheu-se a via intraperitoneal por ser de técnica fácil e absorção segura.

A dosagem de 50 mg. kg⁻¹ de lidocaína e 20 mg.kg⁻¹ de bupivacaína foi determinada através de experiência piloto, a fim de se conseguir uma dose máxima, porém segura, que não cause qualquer manifestação aparente de toxicidade, mesmo conhecendo-se os resultados de De Jong³ e Wiedling²⁴ que determinaram a DL₅₀ para camundongos.

Os anestésicos locais estudados pertencem ao grupo das amidas e a sua toxicidade depende fundamentalmente de sua absorção e do nível de anestésico no sangue. Sabe-se que a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas influencia na quantidade de anestésico local livre responsável pelas manifestações tóxicas.

Dos anestésicos locais estudados a bupivacaína possui capacidade maior de ligação às proteínas plasmáticas, ficando em menor quantidade no estado livre e consequentemente apresenta menor toxicidade comparando-a a lidocaína. 15, 19, 22.

Em relação a passagem transplacentária dos anestésicos locais, quanto menor a quantidade de anestésicos livres, menor a concentração fetal e tanto menor a toxicidade sistêmica sobre o conceito.

Quando se observam as velocidades de crescimento através dos pesos médios das ninhadas de cada grupo durante 20 dias (tabelas I, II e III) e que foram gráficamente representadas em 3 retas na tabela IV durante 18 dias, houve pequena diferença na reta do grupo II - bupivacaína em relação às retas dos grupos I - lidocaína e grupo III - controle, porém estatisticamente demonstrou-se não haver diferença significante entre os 3 grupos. Isto demonstra que o ritmo de crescimento das ninhadas dos 3 grupos considerados são semelhantes.

No entanto, a comparação numérica das médias dos pesos médios das crias de cada rata dos 3 grupos (tabela I, II e III) indica que a média do grupo I - lidocaína sempre foi menor durante o espaço de tempo de 20 dias observados e que gráficamente está representada na tabela IV os primeiros 18 destes 20 dias.

Em animais poliovulares nas condições normais, há tendência de aumentar alguns gramas de peso dos recém-nascidos quando o número de crias diminui por ninhada. Porém, como neste trabalho experimental o número de crias por ninhada variou entre 8 a 12 correspondendo ao número de crias das ratas prenhes normais, provavelmente a lidocaína nas doses usadas nesta experiência influenciou no desenvolvimento fetal.

Nas condições desta experiência conclui-se que:

- A bupivacaína e a lidocaína não influenciam a velocidade de crescimento das crias.

- Os pesos médios das crias de ninhadas cujas mães receberam lidocaína durante a prenhez são menores do que os pesos médios das crias do grupo controle e do grupo que recebeu bupivacaína.

Key Words: ANESTHETICS: local, lidocaine, bupivacaine; ANIMAL: rat, pregnant.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abouleish, E - Local anesthetic drugs. In: Abouleish, E., ed. - Pain Control in Obstetric. Philadelphia, Toronto, J. B. Lippincott Co, 95, 1977.
2. Asling, J H , Shnider, S M , Margolis, A J , Wilkinson, G L , Way, E L - Paracervical block anesthesia in obstetric II: Etiology of fetal bradycardia following paracervical block anesthesia. Am. J. Obstet. Gynecol. 107:626-634, 1970.
3. De Jong, R H , Bonin, J D - Deaths from local anesthetic induced convulsions in mice. Anesth. Analg. 59:401-405, 1980.;
4. Esptein BS , Banerjee SG, Coakley CS - Passage of lidocaine and prilocaine across placenta. Anesth Analg. 47: 223 - 227, 1968.
5. Geretto, P , Gozzani, J L - Teratogênese e risco profissional do anestesiológista. Rev Bras Anest 2: 220-223, 1976.
6. Geretto, P , Gozzani, J L , Hayashi, H , Pinheiro, C - Horário embriopático dos agentes anestésicos (N₂O, ciclopropano, halotano, tricloroetano e éter) no rato - Rev. Bras Anest 2: 175-188, 1977.
7. Geretto, P - Ação teratogênica do fluothane no rato. Rev Bras Anest 1: 17-33, 1973.
8. Gordon, H R - Fetal bradycardia after paracervical block: Correlation with fetal and maternal blood levels of local anesthetic (mepivacaína) N. Engl. J. Med. 279: 910-914, 1968.
9. Hamilton J B, Wolfe J M - The effect of male hormone substances upon birth and prenatal development in the rat. Anat Rec. 70: 433-440, 1938.
10. Ingalls, T H , Philbrook, F R - Monstrosities induced by hypoxia New Engl. J Med. 259:558-564, 1958.
11. Lehw, W L - Paracervical block in obstetrics. Am. J. Obstet. Gynecol. 113: 1079-1084, 1972.
12. Mcintosh, R , Merrit, K K , Richards, M R , Samuels, M H , Bellows, M T - The incidence of congenital malformations: a study of 5.964 pregnancies. Pediatrics 14: 505, 522, 1954.
13. Morishima, H O , Daniel, S S , Finster, M , Poppers, P J , James, L S - Transmission of mepivacaína hydrochloride (Carbocaine) across the human placenta. Anesthesiology, 27: 147-154, 1966.
14. Parbrook, G D - Nitrous oxide toxicity. In Progress in anaesthesiology: proceedings of the fourth world Congress of Anesthesiologists. London, 1968. Amsterdam. Ex-cerpta Médica, 1979, pp. 316 - 318.
15. Ralston, D H , Shnider, S M - The fetal and neonatal effects of regional anesthesia in obstetric. Anesthesiology, 48: 34-64, 1978.
16. Sheridan, C A , Robson, J C - Fluothane in Obstetrical anesthesia. Canad. Anaesth. Soc. J. 6: 365-369, 1959.
17. Scanlon, J W , Brown, JR WV , Weiss, J B , Alper, M H - Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. Anesthesiology, 40: 121-128, 1974.
18. Scanlon, J W , Osteheimer, G W , Lurie, A O , Brown, JR WV , Weiss, J B , Alper, M H - Neurobehavioral responses and drug concentration in newborns after maternal epidural anesthesia with bupivacaína. Anesthesiology, 45: 400-405, 1976.
19. Shnider, S M, Way, E L - Plasma levels of Lidocaine (Xylocaine[®]) in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia: Clinical applications - Anesthesiology, 29: 951-958, 1968.
20. Shnider, S M , Way, E L - The kinetics of transfer of lidocaine (Xylocaine[®]) across the human placenta. Anesthesiology, 29: 944-950, 1968.
21. Smith, B E - Teratogenicity of inalation anesthetics In: Progress in Anesthesiology: proceedings of the fourth world Excerpta Medica, 1970, pp. 319-323.
22. Stten, P A , Michenfelden, J D - Neurotoxicity of Anesthetics. Anesthesiology, 50: 437-453, 1979.
23. Stockard, C R - The influence of alcohol and other anaesthetics on embryonic development. Amer J. Anat. 10: 369-92, 1910.
24. Wiedling, S - Xylocaine: The Pharmacological Basis of its Clinical use. Second edition. Stockholm Almquist , Wiksell, 1964.
25. Wilson, J G - Experimental studies on congenital malformations. J. Chron. Dis., 10: 11-30, 1959.
26. Wilson, J G - Introduction: Problems of teratogenic testing. In: Fink, B R, ed. Toxicity of anesthetics. Baltimore , Williams , Wilkins, 1968, pp. 259-68.

AGRADECIMENTO: *Nossos agradecimentos ao Dr. Neil F. Novo e a Srta. Yara Juliano da Disciplina de Bio-estatística da Escola Paulista de Medicina pela análise estatística.*