

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

**Elaine Christine Dantas Moisés**

**Estudo farmacocinético e análise da distribuição transplacentária  
da lidocaína e seu metabólito na assistência anestésica via  
peridural de gestantes diabéticas gestacionais**

**Ribeirão Preto**

**2008**

**Elaine Christine Dantas Moisés**

**Estudo farmacocinético e análise da distribuição transplacentária  
da lidocaína e seu metabólito na assistência anestésica via  
peridural de gestantes diabéticas gestacionais**

**Tese de Doutorado apresentada ao Programa  
de Pós-graduação da Faculdade de Medicina  
de Ribeirão Preto da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de Doutora em  
Ciências Médicas.**

**Área de concentração: Tocoginecologia**

**Orientador: Prof. Dr. Sérgio Pereira da Cunha**

**Ribeirão Preto**

**2008**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Moisés, Elaine Christine Dantas

Estudo Farmacocinético e análise da distribuição transplacentária de lidocaína e seu metabólito na assistência anestésica via epidural de gestantes diabéticas gestacionais. Ribeirão Preto, 2008.

157p. : il. ; 30cm

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Cunha, Sérgio Pereira da

1. Anestesia Obstétrica; 2. Gravidez; 3. Via epidural; 4. Lidocaína; 5. MEGX; 6. Monoetilglicinaxilidida; 7. Farmacocinética; 8. Transferência transplacentária

*Folha de Aprovação*

---

Elaine Christine Dantas Moisés

Estudo farmacocinético e análise da distribuição transplacentária da lidocaína e seu metabólito na assistência anestésica via peridural de gestantes diabéticas gestacionais

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Área de concentração: Tocoginecologia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

*Dedicatória*

---

**DEDICO ESTE TRABALHO:**

A **Deus**, espelho da caridade,  
luz radiante que clareia minha jornada.

A meu pai, **Nelson Luiz Moisés**, *in memoriam*, e à minha mãe, **Margareth Dantas Coelho Moisés**, que me ensinaram, com amor e dedicação, os fundamentos necessários para minha estruturação como pessoa.

Ao meu marido, **Fábio Fernandes Neves**, representação constante de amor, respeito e companheirismo. Fonte de incentivo nas vitórias e de apoio nas dificuldades. Pai amoroso, aplicado e atencioso.

À minha filha, **Beatriz Dantas Neves**, presente de Deus.  
Benção divina que enche de alegria minha vida.  
Razão maior de cada amanhecer.

Ao meu mestre e orientador, **Prof. Dr. Sérgio Pereira da Cunha**, pelo carinho, respeito, apoio e incentivo constantemente dispensados.  
Mestre na arte da medicina e referência na arte da vida.

## *Agradecimientos*

---



## AGRADEÇO

Aos meus irmãos, João Luiz e Paulo Estevão, pelo descobrir da vida que fizemos conjuntamente e pelo amor e carinho dispensados à irmã caçula.

Às amigas Carolina Sales, Mariana Kefalás e Fabiana Ruas, irmãs de alma e da vida. Símbolos de amizade, confiança, moral e amor à profissão. Minhas eternas confidentes e fontes de apoio.

À Luciana Duarte, parceira durante toda a execução desse projeto e amiga querida. Aos amigos Alessandra, Flávia Meziara, Fernanda, Laura, Júlio, Ana Carolina de Sá, Paula Andréia, Renata Teodoro, Conrado e Hermes, pela convivência alegre, troca de ensinamentos profissionais constante, ajuda mútua e, principalmente, pela amizade e companheirismo.

Ao Prof. Dr. Geraldo Duarte, ícone de dedicação e amor à vida acadêmica e científica. Pelos ensinamentos transmitidos a cada encontro e pela confiança depositada em meu trabalho, como pesquisadora e integrante de sua equipe.

À Profa. Dra. Vera Lúcia Lanchote, pessoa que atingiu um admirável equilíbrio entre doçura e liderança. Pela contribuição no meu desenvolvimento científico durante a pós-graduação e pela atenção e amizade.

Ao Prof. Dr. Luís Vicente Garcia, pela contribuição indispensável nos momentos difíceis do desenvolvimento desse trabalho. Agradeço pelo sorriso, disponibilidade e gentileza sempre presentes durante nossos encontros, suas características marcantes.

À Profa. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge, pela valiosa contribuição com seus ensinamentos. Agradeço por aceitar participar de minha banca examinadora e pelo esforço em ajudar-me nesta fase de conclusão do trabalho.

Ao Prof. Dr. Ricardo Carvalho de Cavalli, exemplo de determinação, pelo ambiente de trabalho em equipe que sempre mantivemos e pela amizade cultivada. Pessoa que acredita em seus objetivos e inspira-me a mensagem de que vale a pena lutar por eles.

À Profa. Dra. Silvana Maria Quintana, sinônimo de equilíbrio entre as muitas mulheres que existem dentro de nós: mãe, esposa, profissional, pesquisadora, executiva, mestre e amiga.

Ao Dr. Rafael Yano, eterno mestre na arte Obstétrica, referência na minha formação profissional. Companheiro de trabalho e amigo querido. Pessoa que com simples palavras e olhares consegue transmitir a paz e tranqüilidade que por vezes deixamos escapar.

À Dra Maria Paula Marques, pesquisadora do Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia de Ribeirão Preto, que com dedicação e competência foi responsável pelos ensaios laboratoriais desta pesquisa. E a todos os funcionários desse laboratório, pelo convívio prazeroso durante minhas atividades.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (docentes e médicos contratados), especialmente ao Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani, Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e ao Prof. Dr. Antônio Alberto Nogueira, Coordenador da Pós-graduação em Tocoginecologia.

Agradecimento e carinho especial a toda a equipe do Setor de Gestação de Alto Risco, berço de minha especialização médica. Agradeço a todos pela minha estruturação científica e profissional.

Aos membros da diretoria e funcionários da Maternidade do Complexo Aeroporto (MATER), que contribuíram de forma valiosa para a concretização deste estudo.

A todos os médicos residentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que contribuíram de maneira muito importante para a realização desse trabalho, além de sempre expressarem palavras e atitudes de incentivo. Desejo grande sucesso na vida e na carreira de todos.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ilza, Reinaldo, Ricardo, Rosane, pela amizade e disponibilidade em ajudar sempre que preciso. E aos funcionários dos outros diversos setores desse serviço, pelo carinho e respeitos dispensados a mim.

À Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (FAEPA), pelo apoio financeiro imprescindível na confecção desta pesquisa.

Às pacientes que participaram desse estudo, pela inestimável colaboração e pela confiança depositadas em meu trabalho.

## *Sumário*

---

**RESUMO**

**SUMMARY**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>31</b>
1.1 Terapêutica e procedimentos em obstetrícia.....	32
1.2 Anestesia em obstetrícia .....	32
1.2.1 Adaptações fisiológicas da gravidez.....	33
1.2.1.1 Aparelho respiratório .....	33
1.2.1.2 Sistema cardiovascular .....	34
1.2.1.3 Aparelho gastrointestinal.....	35
1.2.1.4 Excreção renal .....	36
1.2.1.5 Alterações hematológicas .....	36
1.2.1.6 Equilíbrio ácido-básico e hidroeletrolítico .....	37
1.2.1.7 Componente protéico plasmático .....	37
1.2.1.8 Metabolismo .....	38
1.2.1.9 Tecido adiposo.....	39
1.2.2 Analgesia e anestesia em obstetrícia.....	39
1.2.2.1 Técnicas de analgesia e anestesia de parto .....	39
1.2.2.2 Analgesia e anestesia de parto e repercussões materno-fetais.....	40
1.2.2.3 Farmacocinética das drogas utilizadas em anestesia na gravidez e transferência transplacentária .....	44
1.3 Influência do diabetes <i>mellitus</i> gestacional na farmacocinética e na transferência transplacentária de drogas.....	50

1.3.1 Conceito e fisiopatologia .....	50
1.3.2 Farmacocinética de drogas no DM .....	51
1.3.3 Mudanças na placentação e transporte de drogas no DMG.....	52
1.4 Lidocaína .....	52
1.4.1 Caracterização e metabolismo .....	53
1.4.2 Interações medicamentosas com a lidocaína .....	57
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>58</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>60</b>
3.1. Geral.....	61
3.2. Específicos .....	61
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>62</b>
4.1 Casuística.....	63
4.1.1 Aspectos éticos do projeto .....	63
4.1.2 Seleção de pacientes .....	63
4.1.3 Critérios .....	64
4.1.3.1 Critérios de inclusão .....	64
4.1.3.2 Critérios de exclusão .....	64
4.1.3.3 Critério de descontinuidade .....	65
4.1.4 Tipo de estudo.....	65
4.2 Métodos .....	65
4.2.1 Identificação .....	65
4.2.2 Anestesia loco-regional .....	66
4.2.3 Técnica de anestesia loco-regional peridural.....	67
4.2.4 Drogas utilizadas durante o procedimento anestésico .....	68
4.2.5 Coleta de amostras sanguíneas .....	69

4.2.5.1 Sistema de coleta do sangue materno, em vasos umbilicais e espaço interviloso .....	69
4.2.6 Análise bioquímica no plasma materno.....	70
4.2.7 Estimativa da função renal.....	71
4.2.8 Método laboratorial para determinação da de lidocaína e monoetilglicinaxilidida (MEGX).....	71
4.2.8.1 Análise da lidocaína e monoetilglicinaxilidida (MEGX) em plasma.....	71
4.2.8.1.1 Soluções-padrão e reagentes .....	71
4.2.8.1.2 Análise cromatográfica .....	72
4.2.8.1.3 Procedimento de extração .....	72
4.2.8.1.4 Curvas de calibração .....	74
4.2.8.2 Limites de confiança.....	76
4.2.8.2.1 Recuperação absoluta da lidocaína e MEGX em plasma.....	76
4.2.8.2.2 Linearidade da lidocaína e MEGX em plasma .....	76
4.2.8.2.3 Limite de quantificação da lidocaína e MEGX em plasma.....	76
4.2.8.2.4 Precisão e exatidão .....	77
4.2.8.2.5 Seletividade .....	77
4.2.8.3 Análise farmacocinética da lidocaína e MEGX.....	81
4.3 Análise estatística .....	83
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>84</b>
5.1 Características da amostra materna.....	85
5.2 Características dos recém-nascidos .....	87
5.3 Avaliação bioquímica materna .....	88
5.4 Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos maternos.....	90

5.5 Análise das concentrações de lidocaína e MEGX em plasma.....	91
5.6 Farmacocinética da lidocaína e MEGX.....	96
5.7 Avaliação da transferência placentária, circulação, metabolismo e extração fetal.....	99
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>103</b>
6.1 Características da amostra .....	104
6.2 Limites de confiança do método.....	107
6.3 Influência do diabetes <i>mellitus</i> gestacional nos parâmetros farmacocinéticos da lidocaína e do MEGX .....	109
6.4 Influência do diabetes <i>mellitus</i> gestacional na transferência transplacentária da lidocaína e do MEGX .....	118
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>124</b>
<b>8 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>126</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>138</b>
Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto .....	139
Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido .....	143
Anexo C: Protocolo de pesquisa para coleta dos dados clínicos .....	145
Anexo D: Artigo Original .....	148



*Resumo*

---

MOISÉS, E.C.D. **Farmacocinética e análise da distribuição transplacentária da lidocaína e seu metabólito na assistência anestésica via peridural de gestantes normais e diabéticas gestacionais**. 2008. 157 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

O bloqueio peridural com lidocaína, bupivacaína e fentanila representa um dos procedimentos anestésicos mais utilizados em obstetrícia, fato que justifica o estudo farmacocinético destes fármacos nessas condições.

Os objetivos deste trabalho foram investigar a farmacocinética e a análise da transferência placentária da lidocaína e seu metabólito monoetilglicinaxilidida (MEGX) em gestantes normais e com diabetes *mellitus* gestacional (DMG), submetidas a anestesia peridural com lidocaína, bem como, avaliar a influência das alterações fisiopatológicas da diabetes gestacional sobre os parâmetros farmacocinéticos desta droga e de seu metabólito.

Foram avaliadas dez gestantes normais (grupo 1) e seis gestantes com DMG (grupo 2), todas de termo. Todas receberam cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor, em dose pré-determinada, por via loco-regional peridural. Na seqüência foram coletadas amostras sanguíneas maternas nos tempos 1 minuto, 5, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480, 600, 720 e 840 minutos e amostras de sangue do espaço intervilloso placentário, de artéria e veia umbilical para determinação das concentrações de lidocaína e MEGX por cromatografia e a análise farmacocinética. Com base nas concentrações maternas e fetais no momento do nascimento foram determinadas as relações entre os compartimentos maternos e fetais destes fármacos e taxa de extração fetal.

As medianas dos parâmetros farmacocinéticos da lidocaína para os grupos 1 e 2 foram, respectivamente:  $C_{max}$  879,11 e 1145,58 ng/mL,  $t_{1/2 \beta}$  202,09 e 272,16 min,  $\beta$  0,0034 e 0,0025  $\text{min}^{-1}$ ,  $AUC^{0-\infty}$  256013,50 e 455950,97 ng.min/mL,  $Cl/f/kg$  10,61 e 5,64 mL/min/kg,  $Vd/f/kg$  3255,24 e 2188,304 mL/kg. As medianas dos parâmetros farmacocinéticos do MEGX para os grupos 1 e 2 foram, respectivamente:  $C_{max}$  82,71 e 141,38 ng/mL,  $T_{max}$  44,71 e

193,14 min,  $t_{1/2 \alpha}$  7,64 e 59,77 min,  $\alpha$  0,097 e 0,012  $\text{min}^{-1}$ ,  $t_{1/2 \beta}$  247,28 e 492,20 min,  $\beta$  0,0028 e 0,0016  $\text{min}^{-1}$ ,  $\text{AUC}^{0-\infty}$  29906,71 e 108229,19 ng.min/mL.

A mediana do tempo de latência entre a administração da droga e o nascimento foi de 28,5 min e 28 min nos grupos 1 e 2, respectivamente. As medianas das relações entre os compartimentos maternos e fetais para a lidocaína nos grupos 1 e 2 foram, respectivamente: relação veia umbilical / sangue materno periférico: 0,60 e 0,46; relação espaço interviloso / materna: 1,01 e 0,88; relação artéria umbilical / veia umbilical: 0,77 e 0,91; relação veia umbilical / espaço interviloso: 0,53 e 0,51. As medianas nos grupos 1 e 2 para o MEGX foram, respectivamente: relação feto / materna 0,43 e 0,97; relação espaço interviloso / materna: 0,64 e 0,90; relação artéria umbilical / veia umbilical: 1,09 e 0,99; relação veia umbilical / espaço interviloso: 0,55 e 0,78.

Os dados desse estudo permitem concluir que o *clearance* aparente da lidocaína e do MEGX mostraram-se reduzidos nas pacientes diabéticas em relação às normais, sugerindo que o DMG inibe as isoformas CYP1A2 / CYP3A4, responsáveis pela metabolização desse fármaco e de seus metabólitos. O DMG não afetou o transporte passivo da lidocaína, porém, interferiu na transferência transplacentária do MEGX, atuando como um mecanismo facilitador para o transporte do mesmo.

**Palavras-chaves:**

Anestesia obstétrica – Gravidez – Via epidural – Lidocaína – MEGX – Monoetilglicinaxilidida – Farmacocinética – Transferência placentária

*Summary*

---

MOISÉS, E.C.D. **Pharmacokinetics and analysis of transplacental distribution of lidocaine and its metabolite in epidural anesthesia for normal pregnant women.** 2008. 157 p. Doctor's Thesis – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

The epidural blockade with lidocaine, bupivacaine and fentanyl represents one of the anesthetic procedures most frequently used in obstetrics, a fact that justifies the pharmacokinetic study of these drugs in these conditions.

The objectives of the present study were to investigate the pharmacokinetics and placental transfer of lidocaine and its metabolite monoetilglicinaxilidida (MEGX) in normal parturients and with gestational diabetes *mellitus* (GDM), whose pregnancies were resolved by caesarean section with epidural anesthesia and to evaluate the influence of GDM on the pharmacokinetic parameters of this drug and its metabolite.

Ten parturients considered to be normal in clinical and laboratory terms (group 1) and six pregnant with GDM (group 2) with term gestation were evaluated. All pregnant women received 2% lidocaine hydrochloride without a vasoconstrictor by epidural route, with pre-determined dose. Maternal blood samples were collected at 1, 5, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480, 600, 720, and 840 minutes together with blood samples from the placental intervillous space, umbilical artery and umbilical vein for determination of the concentrations of lidocaine and MEGX by chromatography and the pharmacokinetic analysis. The relationship between maternal and fetal concentrations and ratio of fetal extraction of the drug were determined on the basis of concentrations at the time of birth.

The median of the pharmacokinetic parameters of lidocaine for groups 1 and 2 respectively were:  $C_{max}$  879.11 and 1145.58 ng/mL;  $t_{1/2\beta}$  202,09 and 272,16 min,  $\beta$  0,0034 and 0,0025  $\text{min}^{-1}$ ,  $AUC^{0-\infty}$  256013,50 and 455950,97 ng.min/mL,  $Cl/f/kg$  10,61 and 5,64 mL/min/kg,  $Vd/f/kg$  3255,24 and 2188,304 mL/kg. The median of the pharmacokinetic parameters of MEGX for groups 1 and 2 respectively were:  $C_{max}$  82,71 and 141,38 ng/mL,

Tmax 44,71 and 193,14 min,  $t_{1/2 \alpha}$  7,64 and 59,77 min,  $\alpha$  0,097 and 0,012  $\text{min}^{-1}$ ,  $t_{1/2 \beta}$  247,28 and 492,20 min,  $\beta$  0,0028 and 0,0016  $\text{min}^{-1}$ ,  $\text{AUC}^{0-\infty}$  29906,71 and 108229,19 ng.min/mL.

The latency between drug administration and birth was 28.5 min and 28 min in groups 1 and 2, respectively. The medians of the relationship between maternal and fetal compartments for lidocaine in groups 1 and 2 were, respectively: the fetus / mother ratio (umbilical vein / maternal peripheral blood): 0.60 and 0.46; intervillous space / mother ratio: 1.01 and 0.88; umbilical artery / umbilical vein ratio: 0.77 and 0.91; umbilical vein / intervillous space ratio: 0.53 and 0.51. The medians in groups 1 and 2 for the MEGX were, respectively: the fetus / maternal ratio 0.43 and 0.97; intervillous space / mother ratio: 0.64 and 0.90; umbilical artery / umbilical vein ratio: 1.09 and 0.99; umbilical vein / intervillous space ratio: 0.55 and 0.78.

The data of this study suggest that the lidocaine and MEGX clearance have been reduced in diabetic patients in relation to the normal ones, suggesting that the GDM inhibits the isoforms CYP1A2 / CYP3A4, responsible for the metabolism of the drug and its metabolites. The DMG did not affect the passive transport of lidocaine, however, facilitated the placental transfer of MEGX.

**Key words:**

Obstetrical anesthesia – Pregnancy – Epidural route – Lidocaine – MEGX – Monoethylglycineaxilidide – Pharmacokinetics – Placental transfer

## *Lista de Figuras*

---

<b>Figura 1:</b>	Metabolismo da lidocaína (adaptado de ODA et al., 1989). .....	56
<b>Figura 2:</b>	Área de cobertura anestésica obtida após realização da técnica de bloqueio epidural .....	68
<b>Figura 3:</b>	Cromatogramas referentes a (A) plasma enriquecido com MEGX (1) e lidocaína (2); (B) plasma branco; (C) plasma de paciente tratada com lidocaína.....	73
<b>Figura 4:</b>	Curvas de calibração para a análise sequencial em plasma da lidocaína (0,5 a 5 µg/mL) em A e do metabólito MEGX (8 a 80 ng/mL) em B. Equação da reta Y para lidocaína= 1911,71 + 41527,46 x; r= 0,99718. Equação da reta Y para MEGX= 7,8185 + 44,4046 x; r= 0,99771 .....	75
<b>Figura 5:</b>	Farmacocinética da lidocaína e do MEGX avaliada por modelo monocompartimental e bicompartimental, respectivamente.....	81
<b>Figura 6:</b>	Gráfico das medianas e dos percentis 25 e 75 das concentrações plasmáticas de lidocaína e MEGX (ng/mL) em função do tempo (minutos) no grupo controle. Escala logarítmica. ....	94
<b>Figura 7:</b>	Gráfico das medianas e dos percentis 25 e 75 das concentrações plasmáticas de lidocaína e MEGX (ng/mL) em função do tempo (minutos) no grupo de diabéticas. Escala logarítmica.....	94
<b>Figura 8:</b>	Gráfico comparativo das medianas das concentrações plasmáticas de lidocaína (ng/mL) em função do tempo (minutos) nos grupos controle e de diabéticas. Escala logarítmica.....	95
<b>Figura 9:</b>	Gráfico comparativo das medianas das concentrações plasmáticas de MEGX (ng/mL) em função do tempo (minutos) nos grupos controle e de diabéticas. Escala logarítmica.....	95



**Figura 10:** Representação gráfica comparativa das medianas, dos percentis 25 e 75 e dos valores mínimos e máximos das (A) taxas de transferência transplacentária (relação veia umbilical / sangue materno periférico), (B) relações espaço intervilo / sangue materno periférico, (C) relações veia umbilical / espaço intervilo, (D) relações artéria umbilical / veia umbilical de lidocaína e de MEGX nos grupos controle e de diabéticas. .... 102

**Figura 11:** Influência do diabetes *mellitus* gestacional sobre o metabolismo da lidocaína e de seu principal metabólito ativo (MEGX) em humanos. As setas vermelhas indicam o aumento ou redução da concentração plasmática do fármaco e de seus metabólitos..... 118

## *Lista de Tabelas*

---

<b>Tabela 1 -</b>	Limites de confiança do método de análise seqüencial para a determinação da lidocaína plasmática.....	78
<b>Tabela 2 -</b>	Limites de confiança do método de análise seqüencial para a determinação do metabólito MEGX em plasma .....	79
<b>Tabela 3 -</b>	Seletividade do método de análise seqüencial da lidocaína e MEGX ...	80
<b>Tabela 4 -</b>	Parâmetros empregados na farmacocinética da lidocaína.....	82
<b>Tabela 5 -</b>	Parâmetros empregados na farmacocinética do metabólito MEGX .....	83
<b>Tabela 6 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 dos dados clínicos maternos.....	86
<b>Tabela 7 -</b>	Indicação obstétrica de resolução da gravidez por via abdominal (cesárea). .....	87
<b>Tabela 8 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 das características dos recém-nascidos ....	88
<b>Tabela 9 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 da avaliação laboratorial sistêmica materna.....	89
<b>Tabela 10 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros hemodinâmicos maternos, na primeira hora de coleta sangüínea, para dosagem da concentração de lidocaína e MEGX em plasma. ....	90
<b>Tabela 11 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de lidocaína (ng/mL) no plasma materno em tempos (minutos) determinados.....	92
<b>Tabela 12 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de MEGX (ng/mL) no plasma materno em tempos (minutos) determinados.....	93
<b>Tabela 13 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de lidocaína e MEGX (ng/mL) no plasma materno e razões lidocaína/MEGX nos tempos de 15 e 30 minutos.....	96
<b>Tabela 14 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros farmacocinéticos calculados da lidocaína no plasma materno .....	97

<b>Tabela 15 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros farmacocinéticos calculados de MEGX no plasma materno.....	98
<b>Tabela 16 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de lidocaína (ng/mL) em plasma materno e em plasma arterial e venoso fetal de veia umbilical, plasma de espaço intervilo placentário, relação feto/materna,e relação espaço intervilo / materna, relação artéria umbilical / veia umbilical e relação veia umbilical / espaço intervilo.....	100
<b>Tabela 17 -</b>	Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de MEGX (ng/mL) em plasma materno e em plasma arterial e venoso fetal de veia umbilical, plasma de espaço intervilo placentário, relação feto/materna,e relação espaço intervilo / materna, relação artéria umbilical / veia umbilical e relação veia umbilical / espaço intervilo.....	101

## *Lista de Abreviaturas*

---

<b>AUC<sup>0-∞</sup>:</b>	Área sob curva da concentração plasmática <i>versus</i> tempo
<b>α:</b>	Constante de velocidade de distribuição
<b>bpm:</b>	Batimentos por minuto
<b>β:</b>	Constante de velocidade de eliminação
<b>Cf:</b>	Concentração fetal
<b>Cl/f</b>	<i>Clearance</i> aparente
<b>Cl/f/kg</b>	<i>Clearance</i> aparente por quilo de peso corporal
<b>Cm:</b>	Concentração materna
<b>Cmax:</b>	Concentração plasmática máxima
<b>FC:</b>	Frequência cardíaca
<b>HC-FMRPUSP:</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>HIV:</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>HBsAg:</b>	Antígeno da hepatite B
<b>HLPC:</b>	<i>High performace liquid chromatography</i>
<b>IMC:</b>	Índice de massa corporal
<b>K:</b>	Constante
<b>MEGX:</b>	Monoetilglicinaxilidida
<b>mmHg:</b>	Milímetros de mercúrio
<b>PAS:</b>	Pressão arterial sistólica
<b>PAD:</b>	Pressão arterial diastólica
<b>PA:</b>	Pressão arterial
<b>pCO<sub>2</sub>:</b>	Pressão parcial de gás carbônico
<b>P 25:</b>	Percentil 25

<b>P 75:</b>	Percentil 75
<b>Relação F/M:</b>	Relação feto/materna
<b>Tmax:</b>	Tempo para atingir Cmax
<b>t1/2<math>\alpha</math>:</b>	Meia-vida de distribuição
<b>t1/2 <math>\beta</math>:</b>	Meia-vida de eliminação
<b>VDRL:</b>	<i>Venereal Disease Research Laboratories</i>
<b>Vd/f</b>	Volume de distribuição aparente
<b>Vd/f/kg</b>	Volume de distribuição aparente por quilo de peso corporal

## *1 Introdução*

---



### **1.1. Terapêutica e procedimentos em obstetrícia**

Os medicamentos utilizados na prática clínica seguem etapas de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, dependendo do desenvolvimento normal de cada uma dessas fases para atingirem seus efeitos terapêuticos desejados. Porém, cada um desses estágios está constantemente sendo modificado por influência de diversos fatores, tais como disfunções ou mudanças de atividade de órgãos ou sistemas, decorrentes de alguma doença de base ou de um estado fisiológico, como a gravidez (ANDERSON, 2005).

A gravidez determina cuidados específicos na condução terapêutica de doenças e intercorrências clínicas, muitas vezes ditando mudanças na posologia de fármacos e via de administração e, em algumas situações, contra-indicando seu uso, acarretando suspensão e/ou troca do medicamento utilizado por outro com maior segurança para o binômio materno-fetal (AMARANTE, 2000).

### **1.2. Anestesia em obstetrícia**

Segundo Mathias e Torres (2000), os primeiros procedimentos anestésicos em obstetrícia remontam aos tempos de Simpson (1847), com a utilização do clorofórmio. Desde então, essa prática clínica persiste em constante estudo e progresso conjunto de obstetras e anestesistas na tentativa de desenvolvimento de técnicas seguras e eficazes de analgotocia, possibilitando melhores resultados obstétricos e perinatais, aliados a conforto materno.

Para a realização de uma assistência anestésico-obstétrica de qualidade, deve-se conduzir o trabalho de parto e/ou procedimento anestésico-cirúrgico embasando-se nos conhecimentos de fisiologia da gravidez, fisiopatologia das doenças próprias e intercorrentes

---

desse período, domínio das técnicas e conhecimento farmacológico das drogas empregadas (CARVALHO, 2000).

### **1.2.1 Adaptações fisiológicas da gravidez**

Em relação aos aspectos obstétricos da analgotócia, deve-se atentar para as adaptações fisiológicas da gravidez que exercem influência sobre a mesma, já que as mudanças na dinâmica da unidade mãe-placenta-feto interferem nos processos farmacocinéticos da absorção, distribuição e eliminação de drogas. Algumas dessas mudanças e seus efeitos sob a farmacocinética de drogas foram descritos por Loebstein, Lalkin e Koren (1997), Carvalho (2000), Santos, O'Gorman e Finster (2001), Dawes e Chowienczyk (2001) e Anderson (2005), sendo relatadas a seguir:

#### **1.2.1.1. Aparelho respiratório**

No aparelho respiratório, observa-se ingurgitamento vascular e edema das vias aéreas superiores, o que dificulta a técnica de intubação traqueal. O nível do diafragma eleva-se com o aumento do volume uterino, o que é acompanhado por aumento nos diâmetros transversos e ântero-posterior da caixa torácica. Ocorre aumento da ventilação alveolar e redução da capacidade residual funcional, volume residual e volume de reserva expiratório (CARVALHO, 2000).

O relaxamento dos músculos lisos bronquiolares, induzido pela progesterona, reduz a resistência das vias aéreas, embora a complacência pulmonar permaneça inalterada. O volume-minuto aumenta em até 50% ao termo da gravidez e a frequência respiratória eleva-se em até 15%. O espaço morto não apresenta mudanças significativas. Então, a ventilação

---

alveolar apresenta-se aumentada em até 70% ao termo (SANTOS; O'GORMAN; FINSTER, 2001).

As mudanças referidas podem influenciar na absorção pulmonar de drogas inalatórias, muito importantes nas anestésias gerais. A absorção das drogas administradas via inalatória, como por exemplo o halotano, pode ser elevada devido ao aumento do débito cardíaco e volume-minuto, o que aumentam a troca gasosa alveolar. Nestes casos, as exigências de dose para agentes anestésicos temporários, tais como o halotano, são reduzidas na gravidez (DAWES; CHOWIENCZYK, 2001).

#### **1.2.1.2 Sistema cardiovascular**

Como o consumo de oxigênio aumenta durante a gravidez, o sistema cardiovascular materno adapta-se no sentido de superar a demanda metabólica para o adequado crescimento fetal. Observam-se como alterações mais significantes desse sistema a hemodiluição, a hipervolemia, o aumento do débito cardíaco, a redução da resistência vascular periférica e também do retorno venoso. O decréscimo da resistência vascular ocorre devido à ação dos estrogênios, progesterona e prostaciclina. Ao termo, ocorre aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco, em torno de 15-25% e até 50%, respectivamente. A pressão arterial apresenta redução discreta, pois o decréscimo na resistência vascular periférica excede o aumento do débito cardíaco (SANTOS; O'GORMAN; FINSTER, 2001).

Com o decorrer do segundo trimestre, a compressão pelo útero da veia cava inferior, principal via de retorno venoso ao coração, torna-se progressivamente mais importante, atingindo o máximo entre 36 e 38 semanas, a partir das quais ocorre uma redução nesta compressão devido à “descida” do útero. A via alternativa de retorno do sistema da veia cava inferior para o coração é o sistema ázigo-vertebral, que promove aumento da pressão no

---

espaço peridural e liquórico, determinando maior dispersão dos anestésicos locais durante o bloqueio regional (CARVALHO, 2000).

Absorção de drogas via intramuscular torna-se aumentada devido ao aumento na perfusão do tecido muscular, secundária à vasodilatação. Durante a gravidez, em decorrência do aumento da volemia e do líquido extra-vascular, a água total do corpo chega a aumentar até 8 litros, criando um volume de distribuição (Vd) maior, no qual as drogas hidrofílicas podem distribuir. Em consequência desta diluição aparente, a concentração máxima (Cmax) das drogas hidrofílicas é reduzida, embora o efeito clínico deste seja compensado por mudanças nas proteínas-carreadoras (DAWES; CHOWIENCZYK, 2001).

### **1.2.1.3 Aparelho gastrointestinal**

No aparelho gastrointestinal, observa-se redução do tônus do esfíncter esofágico, lentidão no esvaziamento gástrico e na motilidade intestinal, principalmente devido à ação da progesterona. O crescimento uterino acarreta elevação e rotação do estômago, com aumento da pressão intragástrica e retardo no esvaziamento gástrico. Essas alterações tornam a gestante uma paciente de alto risco para regurgitação e aspiração de conteúdo gástrico durante o procedimento anestésico (SANTOS; O’GORMAN; FINSTER, 2001).

Alterações fisiológicas maternas induzidas pela gravidez podem afetar também a razão de absorção de drogas administradas via enteral. A redução do trânsito gastrointestinal pode aumentar o tempo (Tmax) necessário para atingir a Cmax da droga após sua administração e reduzir o nível alcançado, embora os efeitos na disponibilidade total possam ser relativamente menores. As secreções gástricas estão menos ácidas e a produção do muco está aumentada, favorecendo o aumento da ionização de ácidos fracos, tendendo a reduzir sua absorção em relação às bases fracas. Tais efeitos não são muito significativos em medicamentos com doses

---

repetidas, mas podem reduzir a eficácia de uma droga utilizada em dose única, como analgésicos ou antieméticos (DAWES; CHOWIENCZYK, 2001).

#### **1.2.1.4 Excreção renal**

Em relação às modificações renais, nota-se aumento do fluxo plasmático e da filtração glomerular em torno de 50%, com conseqüente elevação da reabsorção tubular. Como a excreção renal depende diretamente da taxa de filtração glomerular, da secreção tubular ativa e da reabsorção tubular, o aumento da razão de filtração glomerular eleva o *clearance* de drogas de excreção predominantemente renal, podendo ocasionar redução da concentração plasmática de muitos agentes, embora esporadicamente necessite de aumento de dosagem para manutenção do efeito clínico (LOEBSTEIN; LALKIN; KOREN, 1997; ANDERSON, 2005).

#### **1.2.1.5 Alterações hematológicas**

O aumento da atividade mineralocorticóide durante a gravidez, entre outros fatores, produz retenção de sódio e aumento da quantidade de água corporal. Então, o volume plasmático e o volume sangüíneo total apresentam um aumento de 40-50% e 25-40%, respectivamente, ao termo da gravidez. O aumento relativamente menor do volume de células vermelhas sangüíneas (20%) determina diminuição da hemoglobina (para 11-12 g/dL) e do hematócrito (para cerca de 35%). A contagem leucocitária normalmente varia entre 8.000 a 10.000/mm<sup>3</sup> durante a gravidez e a de plaquetas permanece inalterada (SANTOS; O'GORMAN; FINSTER, 2001).

### **1.2.1.6 Equilíbrio ácido-básico e hidroeletrolítico**

As alterações do equilíbrio ácido-básico e hidroeletrolítico observadas na grávida são evidenciadas pela tendência à queda de sódio (mais significativa), potássio, cálcio e magnésio. Os compostos aniônicos reduzem proporcionalmente. As bases-tampão também reduzem, fato que, associado à queda da pressão parcial de gás carbônico ( $p\text{CO}_2$ ) e da manutenção ou discreta elevação do pH caracteriza a alcalose respiratória, parcialmente compensada por acidose metabólica (CARVALHO, 2000).

### **1.2.1.7 Componente protéico plasmático**

A concentração protéica plasmática total declina para menos de 6 g/dL até o termo da gravidez. Por sua vez, concentrações da albumina reduzem durante o segundo trimestre e continuam a declinar durante toda a gravidez, alcançando as concentrações aproximadamente de 70-80% dos valores normais à época do nascimento. A relação albumina/globulina declina devido à redução mais pronunciada da concentração de albumina (DEAN; STOCK; PATTERSON, 1980).

A hipoalbuminemia relativa da gravidez pode ocasionar queda da concentração das proteínas carreadoras, além do fato dos hormônios esteróides e placentários deslocarem as drogas de suas ligações protéicas, podendo resultar em aumento da fração livre da droga. Entretanto, quando a droga apresenta alta razão de extração hepática, o excesso de droga livre sofre biotransformação, sendo redistribuída, metabolizada e excretada, não influenciando significativamente no efeito clínico final. (DEAN; STOCK; PATTERSON, 1980; DAWES; CHOWIENCZYK, 2001).

### 1.2.1.8 Metabolismo

Observa-se precocemente elevação no consumo basal de oxigênio durante a gravidez, chegando a ser 20% maior ao termo. Sobre a ventilação alveolar verifica-se redução da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial para 32 mmHg e aumento da pressão parcial de oxigênio para 106 mmHg. As bases-tampão plasmáticas decaem de 47 para 42 mEq/L, entretanto o pH plasmático permanece inalterado (SANTOS; O’GORMAN; FINSTER, 2001).

Melhora-se a eliminação materna de anestésicos inalatórios devido ao aumento da ventilação alveolar e decréscimo da capacidade residual funcional. Contudo, a queda da capacidade residual funcional e a elevação da taxa metabólica predispõem ao desenvolvimento de hipoxemia durante períodos de hipoventilação ou apnéia, como ocorre durante obstrução de vias aéreas por secreções ou durante a indução anestésica e intubação oro ou nasotraqueal (SANTOS; O’GORMAN; FINSTER, 2001).

O metabolismo hepático das drogas pode estar aumentado, diminuído ou permanecer inalterado, dependendo da droga e de sua via de metabolização. As famílias mais comuns de enzimas envolvidas no metabolismo de drogas são: citocromo P450 (CYP), difosfato uridina glicuronosil transferase (UGT) e N-acetil transferase (NAT). A CYP é uma superfamília multi-gênica de enzimas encontradas primeiramente no fígado, mas também no tracto gastrointestinal, pulmões e rins. As isoenzimas são divididas em três famílias principais (CYP1, CYP2 e CYP3), sendo isoenzimas específicas envolvidas no metabolismo hepático da maioria das drogas. As UGTs formam um grupo de isoenzimas situadas no retículo endoplasmático hepático e consiste em duas subfamílias principais, UGT1 e UGT2. A subfamília UGT1 catalisa a conjugação de uma variedade de fenóis e da bilirrubina, mas geralmente não catalisa a conjugação de esteróides. As isoenzimas UGT2 catalisam

---

primeiramente a glicuronidação ácida de esteróides e de bile, mas também de drogas. Algumas enzimas do sistema hepático citocromo P-450 (CYP) são estimuladas pelo estrogênio/progesterona, tendo por resultado taxa metabólica mais elevada e, conseqüentemente, maior velocidade de eliminação de drogas. Por outro lado, algumas isoenzimas possuem suas funções inibidas ou competidas pela progesterona e/ou pelo estradiol, prejudicando a eliminação. Algumas enzimas extra-hepáticas apresentam atividade diminuída durante a gravidez (ANDERSON, 2005).

O aumento do fluxo sanguíneo hepático associado à queda das proteínas carreadoras plasmáticas pode resultar ainda em aumento do *clearance* e queda das concentrações plasmáticas de drogas com alta taxa de extração hepática (ANDERSON, 2005).

#### **1.2.1.9 Tecido adiposo**

A gordura corporal aumenta em aproximadamente quatro quilogramas, criando volume maior da distribuição para drogas lipofílicas, mas estas alterações parecem ter pouca importância prática (DAWES; CHOWIENCZYK, 2001).

### **1.2.2 Analgesia e anestesia em obstetrícia**

#### **1.2.2.1 Técnicas de analgesia e anestesia de parto**

Em relação às técnicas empregadas para analgesia e anestesia obstétrica, pode-se separá-las em sistêmicas, caracterizadas pela anestesia geral inalatória-endovenosa balanceada, e analgocias loco-regionais.



---

As técnicas regionais empregadas na prática obstétrica são representadas pela analgesia peridural (epidural), raquianestesia, bloqueio paracervical, bloqueio do nervo pudendo e infiltração perineal. Cabe à equipe anestésico-obstétrica optar por qual técnica utilizar, buscando o melhor resultado obstétrico para o procedimento proposto, lembrando que cada técnica traz consigo suas vantagens e desvantagens em relação às demais e que todas estão submetidas a fatores determinantes extrínsecos à técnica.

### **1.2.2.2 Analgesia e anestesia de parto e repercussões materno-fetais**

Os anestésicos locais atravessam rapidamente a barreira placentária e, quando usados para anestesia peridural, paracervical, bloqueio do pudendo ou bloqueio caudal, podem causar intensidades variáveis de toxicidade materna, fetal e no recém-nascido. O potencial tóxico depende do procedimento realizado, do tipo e quantidade da droga utilizada e da técnica de administração. As reações adversas nas gestantes, fetos e recém-nascidos envolvem alterações no tono vascular periférico do sistema nervoso central e na função cardíaca. A hipotensão materna é consequência da anestesia regional, pois os anestésicos locais produzem vasodilatação por bloqueio dos nervos autonômicos simpáticos (MILNE; LAWSON, 1973). A elevação dos membros inferiores e o decúbito lateral esquerdo da paciente ajudam a prevenir a queda da pressão arterial sangüínea. A frequência cardíaca e a pressão arterial materna devem ser monitoradas constantemente e o monitoramento eletrônico fetal é sempre aconselhável.

Anestesia peridural, espinhal, paracervical e bloqueio dos pudendos podem alterar as contrações durante o trabalho de parto por mudanças na contratilidade ou na força de expulsão. O bloqueio paracervical foi associado com redução da duração média do primeiro estágio do trabalho de parto e facilidade da dilatação cervical (McRAE-BERGERON;

---

ANDREWS; LUPE, 1998). Entretanto, a anestesia espinal e peridural têm demonstrado prolongamento do segundo estágio do trabalho de parto, por remover o reflexo de expulsão ou por interferência na função motora, acarretando dessa forma, aumento da necessidade do uso do fórceps (ZHANG; KLEBANOFF; DERSIMONIAN, 1999). Em 1997, Rojansky et al. estudaram o efeito da analgesia peridural na duração e evolução do trabalho de parto induzido. As gestantes foram admitidas para indução do parto e foram divididas em dois grupos, um que recebeu analgesia peridural e o controle. Os resultados permitiram concluir que a analgesia peridural prolongou significativamente o tempo de trabalho de parto e aumentou a taxa de partos instrumentais. As taxas de parto cesareana foram semelhantes nos dois grupos e as complicações intraparto foram significativamente reduzidas nas pacientes que receberam analgesia peridural.

Anestésicos locais do tipo amida podem determinar bradicardia fetal associada à acidose em 20 a 30% das gestantes que recebem anestesia por bloqueio do nervo paracervical. Nos partos pré-termo o risco/benefício da anestesia paracervical, por considerar o risco de toxemia materna e fetal. Foram relatadas convulsões maternas e instabilidade cardiovascular após o uso de anestésicos locais para o bloqueio paracervical em gravidez pré-termo devido à rápida absorção do anestésico nessas circunstâncias (CRAWFORD; DAVIES; LEWIS, 1986).

Os efeitos neonatais de drogas administradas para a mãe antes do parto dependem da quantidade que atravessa a barreira placentária, que é determinada pela farmacocinética da droga na mãe, no feto e na placenta (REYNOLDS; TAYLOR, 1970). A placenta é um órgão metabólico e, portanto, respeita os princípios de uma barreira metabólica (PASANEN; PELKONEN, 1990). Muitas drogas são transportadas através da placenta por difusão simples, sem gasto de energia, dependente da concentração da droga livre, da razão e da extensão da barreira placentária de troca (PASANEN; PELKONEN, 1990). A inacessibilidade à placenta

---

*in situ* e os conceitos sobre a segurança de uso de drogas para a mãe e o feto têm restringido os estudos diretos em placenta humana.

A bupivacaína e a lidocaína são habitualmente utilizadas como anestésicos em analgesia e anestesia obstétricas. Para essas duas medicações, vários estudos já demonstraram o transporte através da placenta, mas as informações publicadas sobre a farmacocinética na placenta humana são raras (KUHNERT et al., 1987). A maior lipossolubilidade da bupivacaína foi associada com menor grau de transporte através da placenta, explicando a diferença da farmacocinética materna e fetal desses dois fármacos. Estudos com modelo de perfusão placentária *in vitro*, foram realizados submetendo a mesma a perfusão da lidocaína e bupivacaína. A bupivacaína dispersa mais rapidamente na circulação materna que a lidocaína e apresenta menor taxa de transferência para a circulação fetal, indicando menor exposição fetal a este anestésico. Deve ser lembrado que o estudo *in vitro* não avalia a ligação protéica, o metabolismo e a excreção dessas drogas (ALA KOKKO et al., 1995).

Estudos clínicos demonstraram taxa de transferência transplacentária de 33% e de 31% para os enantiômeros (+)-(R) e (-)-(S) da bupivacaína em gestantes normais submetidas a anestesia epidural para parto via abdominal (DUARTE et al., 2007) e uma taxa de 0,46 para a lidocaína e de 1,07 para monoetilglicinaxilidida (seu metabólito ativo) em gestantes normais submetidas à anestesia perineal para parto via vaginal (CAVALLI et al., 2004)

A lidocaína e bupivacaína são transferidas e excretadas no leite materno em pacientes submetidas a anestesia peridural para analgesia de parto via vaginal ou para anestesia para realização de parto cesárea (ORTEGA et al., 1999). Esses autores coletaram amostras de leite materno 2, 6 e 12 horas após o parto e detectaram a presença dos anestésicos em todas as amostras, porém, como as concentrações foram consideradas muito baixas, as mesmas não interferiram no aleitamento materno no pós-parto.

---

Dentre os opióides, a meperidina é o agente sistêmico mais comumente utilizado e razoavelmente efetivo para analgesia durante o trabalho de parto. Os maiores efeitos adversos são: a elevada incidência de náuseas e vômitos, depressão respiratória dose-dependente, hipotensão ortostática e o potencial efeito depressor neonatal. A meperidina pode causar alterações transitórias da frequência cardíaca fetal, como redução da variabilidade batimento-a-batimento e taquicardia. O risco de depressão neonatal apresenta importante relação com o tempo de latência entre a última administração da droga e o nascimento. A transferência placentária de seu metabólito ativo, normeperidina, que apresenta uma longa meia-vida de eliminação em neonatos, tem sido implicada na ocorrência de depressão neonatal (SANTOS; O’GORMAN; FINSTER, 2001).

Utilização sistêmica dos opióides sintéticos (fentanila, sulfentanila, remifentanil e alfentanila) durante o trabalho de parto é restrita devido à curta duração do efeito destes agentes. Quando utilizados por via epidural, todos os opióides têm demonstrado aumentar a qualidade do bloqueio sensitivo ao serem associados aos anestésicos locais, durante analgesia de parto, mas a fentanila e a sulfentanila têm sido os mais comumente utilizados na prática obstétrica. Durante o trabalho de parto, a ação dos opióides administrados via epidural é em nível espinal, embora a absorção sistêmica possa ocorrer. Os resultados da adição de opióides aos anestésicos locais via epidural em parturientes são: início de ação mais precoce, melhor qualidade da analgesia, menor incidência de bloqueio sensitivo incompleto, melhor bloqueio sensitivo da região sacral durante o nascimento, além de diminuir as doses necessárias de anestésicos locais e, conseqüentemente, o bloqueio motor, favorecendo a manutenção dos esforços motores maternos, no período expulsivo do trabalho de parto (GOMAR; FERNANDEZ, 2000).

A ocorrência de depressão respiratória materna com as doses de opióides utilizadas via epidural é improvável, embora tenha sido descrita com 100 µg de fentanila e 50 µg de

sulfentanila em anestesia realizada para cesareana (MAESTRE et al., 1997). Já a injeção acidental de opióides no espaço subaracnóideo pode causar depressão respiratória, dependendo da dose administrada. Náuseas e prurido são complicações freqüentes da utilização de opióides via epidural, porém menos intensas do que quando utilizados via sistêmica (GOMAR; FERNANDEZ, 2000). Estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo por Moisés et al. (2005), avaliou a farmacocinética e a taxa de transferência transplacentária de fentanila em parturientes normais submetidas à resolução da gravidez por cesárea, utilizando este fármaco por via epidural, associando bupivacaína e lidocaína. Os autores relataram transferência placentária da fentanila, com relação feto / materna cuja mediana foi de 0,892, para concentração plasmática materna no momento do parto de 0,310 ng/mL, indicando a necessidade de cautela nas doses administradas desse fármaco, evitando-se efeitos deletérios sobre o feto e/ou recém-nascido quando expostos a doses elevadas.

### **1.2.2.3 Farmacocinética das drogas utilizadas em anestesia na gravidez e transferência transplacentária**

O estudo farmacocinético descreve o modo de como uma droga é absorvida, distribuída e eliminada e como estes processos determinam concentrações da droga no plasma, para que a mesma exerça suas funções moduladoras e/ou terapêuticas. Como já referido, a gravidez está associada a mudanças fisiológicas que podem influenciar na farmacocinética, farmacodinâmica e ação das drogas anestésicas. A maioria das medidas farmacocinéticas varia de acordo com o estágio da gravidez, de acordo com estas mudanças ocorridas.

---

Com referência à farmacocinética das drogas utilizadas em anestesia durante a gravidez, os resultados dos estudos realizados são freqüentemente conflitantes. Em 1999, Little publicou ampla revisão sobre o assunto, observando que a área sob a curva da concentração plasmática em função do tempo reduziu em 41% das avaliações, o volume de distribuição estava aumentado em 30%, o pico de concentração plasmática estava reduzido em 34% e o *clearance* estava aumentado em 55% dos estudos. De modo geral, essas mudanças na farmacocinética (aumento de volume de distribuição e de *clearance*) tendem a reduzir a concentração plasmática da droga (área sob a curva de concentração). Para esse autor, a necessidade de mudança na posologia do fármaco, com aumento da dosagem, dependerá do poder terapêutico da droga e relação entre a dose terapêutica e a tóxica da mesma.

A transferência de drogas através da placenta ocorre principalmente por difusão, favorecendo o transporte de agentes lipofílicos, sendo o fator limitante o fluxo placentário. As frações das drogas ligadas a proteínas e drogas de grande peso molecular não atravessam a barreira placentária. Por suas características físico-químicas, praticamente todos os agentes anestésicos utilizados em analgotocia passam livremente a barreira placentária, fazendo exceção os agentes bloqueadores neuromusculares. Entretanto, a exposição fetal às drogas administradas à mãe será determinada pela habilidade placentária e fetal em metabolizar drogas, pelos fatores fisiológicos intrínsecos da unidade mãe-placenta-feto e pela capacidade de transposição da droga na barreira placentária (LITTLE, 1999).

Os mecanismos que regulam a passagem de drogas pela barreira placentária obedecem à Lei de Difusão de Fick (PASANEN; PELKONEN, 1990; MATHIAS; TORRES, 2000; SANTOS; O'GORMAN; FINSTER, 2001):

---

Lei de difusão de Fick:  $Q = \frac{C}{t} = k \cdot \frac{A \cdot (C_m - C_f)}{E}$

Considerando:

$Q = C/t$ : quantidade de droga transferida para o feto num intervalo de tempo

$K$ : constante de difusão da droga

$A/E$ : relação entre a área de troca e a espessura da placenta

$C_m$ : concentração da droga livre no sangue materno

$C_f$ : concentração da droga livre no sangue fetal

**Constante K:** É fator fundamental nas trocas, sofrendo influência das características físico-químicas da droga, como peso molecular, grau de ionização e lipossolubilidade. Compostos com peso molecular menor que 500 Daltons atravessam facilmente a barreira placentária, já aqueles com peso molecular entre 500 e 1.000 Daltons apresentam maior restrição nesta passagem (MATHIAS; TORRES, 2000; SANTOS; O'GORMAN; FINSTER, 2001).

Drogas com elevada lipossolubilidade atravessam membranas biológicas mais facilmente. O grau de ionização é importante, pois a forma não-ionizada do agente é mais lipofílica do que a forma ionizada (SANTOS; O'GORMAN; FINSTER, 2001). Os agentes utilizados em anestesia possuem, em sua maioria, peso molecular que varia de 100 a 600 Daltons e por isso ultrapassam a placenta, o que é facilitado por serem lipossolúveis e por estarem sob forma não-ionizada. Como exceção, devem ser citados os relaxantes musculares (PASANEN; PELKONEN, 1990; MATHIAS; TORRES, 2000)

**Concentração sanguínea materna ( $C_m$ ):** É dependente da via de administração, da capacidade de ligação às proteínas plasmáticas e da hemodinâmica materna. As taxas de distribuição, metabolismo e excreção da droga (que podem variar de acordo com o estágio da gravidez) são igualmente importantes (MATHIAS; TORRES, 2000).

Quando é utilizada a via intravenosa para administração de anestésicos, altas concentrações maternas ( $C_m$ ) são atingidas, determinando aumento do fator ( $C_m - C_f$ ) da fórmula de Fick, ocorrendo então passagem de quantidades ( $C$ ) elevadas do agente em curto espaço de tempo ( $t$ ). Por outro lado, na administração por via intramuscular, a concentração materna ( $C_m$ ) será regida pelas leis de absorção e dependerá do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo local, expondo a placenta e o feto a concentrações mais baixas que pela via intravenosa, porém mais prolongadas (MATHIAS; TORRES, 2000).

Utilizando-se a via inalatória, a concentração materna ( $C_m$ ) do anestésico eleva-se rapidamente, devido às alterações respiratórias gravídicas, comportando-se praticamente como se a administração fosse intravenosa. Quando a via epidural é utilizada, a concentração materna ( $C_m$ ) irá depender da lipossolubilidade do fármaco, característica que influenciará a passagem deste para a corrente sanguínea.

**Concentração sanguínea fetal ( $C_f$ ):** A droga que ultrapassa a placenta atinge o sangue fetal. No entanto, para exercer seus efeitos, essa droga deve atingir os tecidos fetais. Portanto, efeitos que alteram a concentração da droga no sangue, alteram sua atividade nos diversos tecidos e órgãos fetais (MATHIAS; TORRES, 2000):

a) Efeito da primeira passagem hepática: O sangue fetal que provém da placenta, através da veia umbilical, divide-se em dois fluxos ao nível do fígado. A maior parte (65-80%) perfunde o parênquima hepático antes de atingir a circulação sistêmica. Cerca de 15-40% dirige-se diretamente à veia cava inferior através do ducto venoso. Portanto, a maior parte da droga transportada pela veia umbilical é distribuída no fígado, principalmente se for lipossolúvel, como ocorre com os agentes anestésicos. Assim, o sangue hepático atinge a circulação sistêmica com concentrações menores da droga;

b) Efeito das diluições progressivas: O sangue fetal proveniente da veia hepática e do ducto venoso atinge a veia cava inferior, na qual dilui-se com o sangue proveniente dos



membros inferiores do concepto. Ocorre a primeira diluição, que reduz a concentração do agente que se dirige ao coração fetal. No coração, o sangue da cava inferior divide-se em dois fluxos: Um menor, cerca de 40%, dirige-se para o lado direito do coração, no qual se mistura com o fluxo da veia cava superior proveniente da região cefálica, ocorrendo nova diluição. Do sangue ejetado pelo ventrículo direito, uma pequena parte irriga os pulmões e a maior parte dirige-se para a aorta através do ducto arterioso. Uma maior parte (60%) dirige-se para o átrio esquerdo através do forâmen oval, misturando-se com sangue proveniente dos pulmões, sendo ejetado pelo ventrículo esquerdo para a aorta, indo irrigar o sistema nervoso central. Essas diluições progressivas fazem com que a concentração inicial do agente proveniente da placenta seja reduzida, protegendo o córtex e evitando a depressão fetal. Essa proteção, porém, é limitada e depende da dose administrada da droga e do tempo de latência entre a administração da mesma e o nascimento.

**Ligação protéica:** Somente a forma livre da droga ultrapassa a barreira placentária, não o fazendo quando a mesma apresenta-se na forma ligada às proteínas do plasma (albumina,  $\alpha 1$  glicoproteína ácida e lipoproteína). Os anestésicos locais apresentam diferentes capacidades de ligação às proteínas e, portanto, diferentes quantidades passam para o feto (LOEBSTEIN; LALKIN; KOREN, 1997).

**Circulação materna:** Além da droga livre no plasma, é importante a quantidade que atinge a placenta na unidade de tempo. Qualquer fator que diminua o fluxo sangüíneo placentário acarretará menor aporte de droga disponível na placenta e, conseqüentemente, menor será a passagem placentária (MATHIAS; TORRES, 2000).

**Placenta:** Logo após o estabelecimento da circulação fetal intraplacentária, determinada pelo aparecimento das vilosidades terciárias, o sangue materno só mantém contato com o sangue fetal através da chamada barreira placentária. Essa entidade anatômico-funcional é constituída pelas seguintes estruturas: camada contínua de sinciotrofoblasto que

---

reveste as vilosidades e o espaço interviloso; camada inicialmente completa de citotrofoblasto que se torna progressivamente descontínua a partir do segundo trimestre; lâmina trofoblástica basal; tecido conectivo derivado do mesoderma extra-embriônico e endotélio capilar fetal. A barreira placentária possui diferentes sistemas/mecanismos de transporte de drogas e nutrientes, que possuem a capacidade de reconhecer grande variedade de fármacos.

Desde que o transporte de drogas provenientes da corrente sanguínea materna para o feto ocorre primariamente via difusão, as propriedades físico-químicas dos fármacos como lipossolubilidade, carga, grau de ionização, peso e tamanho molecular influenciam na determinação da taxa e extensão do transporte através da placenta (CHANDORKAR et al., 1999). Variações na diferença entre o pH materno e fetal podem também alterar a taxa de transferência de drogas através da placenta, por influenciar nas concentrações das formas de base livre e ionizada dessas drogas (JOHNSON et al., 1996).

Fatores locais na placenta que alteram a funcionalidade da barreira placentária ou dos seus mecanismos de transporte (impregnação de cálcio ou depósitos de outros compostos, espessamento dos componentes da barreira placentária por processos inflamatórios ou fibróticos, falha funcional de componentes da barreira placentária, fissuras, dentre outros) poderão reduzir ou facilitar a passagem da droga. A maturação da placenta pode afetar a razão de transferência de drogas ao feto, já que a espessura do epitélio trofoblástico decresce de 25 para 2 mm ao termo. A biotransformação de drogas anestésicas pela placenta também pode reduzir a taxa de transferência desses agentes para o feto.

### **1.3 Influência do diabetes *mellitus* gestacional na farmacocinética e na transferência transplacentária de drogas**

#### **1.3.1 Conceito e fisiopatologia**

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definido como intolerância à glicose, de gravidade variável, que aparece ou é primeiramente diagnosticada durante a gravidez (ALBERTI; ZIMMET, 1998; ADA, 2000) e desaparece após o parto. A confirmação da regressão dos desvios glicêmicos após o parto é de grande significado, pois é freqüente a detecção primária de diabetes *mellitus* (DM) do Tipo 2 durante a gravidez, nesse caso, inicialmente considerado como DMG.

Importante considerar na fisiopatologia do DMG que a gravidez é um período que tende para o aumento progressivo da resistência à insulina a partir do início da segunda metade da mesma até o final do terceiro trimestre. A resistência à insulina parece resultar da combinação do aumento de tecido adiposo com os efeitos anti-insulínicos de produtos hormonais da placenta. Como este estado regride rapidamente após o parto, provavelmente os hormônios placentários exerçam papel principal na gênese da resistência insulínica. Por outro lado, as células  $\beta$  do pâncreas aumentam normalmente sua secreção insulínica para compensar a resistência periférica de insulina da gravidez. O equilíbrio entre estes mecanismos determina a manutenção da normalidade do metabolismo de carboidratos durante a gravidez (BUCHANAN; XIANG, 2005).

DMG é caracterizado por hiperglicemia (conseqüência da inadequação no fornecimento de insulina para compensar o aumento de sua demanda) devido à crescente resistência periférica a este hormônio nos tecidos. Esta falha no mecanismo regulador pode ser devida a algum grau de inadequação da função das células  $\beta$  pancreáticas, decorrente de

---

doença autoimune, monogênica ou causadora de resistência tecidual à insulina (BUCHANAN; XIANG, 2005).

### **1.3.2 Farmacocinética de drogas no DM**

O DM pode alterar a disposição cinética e o metabolismo de fármacos, dependendo do tipo e tempo de evolução da doença, assim como da droga investigada e de suas vias metabólicas e de excreção. O DM pode alterar a absorção gastrointestinal, a distribuição, o metabolismo e a excreção renal dos medicamentos. O trânsito intestinal pode estar lentificado em até 30% dos pacientes diabéticos. A ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas pode estar alterada nessa condição, devido à elevada concentração de ácidos graxos livres e proteínas glicosiladas, provocando mudanças na distribuição e eliminação dos substratos (PRESTON et al., 2001). Dependendo do estágio da nefropatia diabética, a velocidade de filtração glomerular pode estar aumentada, normal ou diminuída. Anormalidades na secreção tubular renal podem alterar o *clearance* renal de alguns fármacos (PRESTON; EPSTEIN, 1999).

A influência do DMG na disposição cinética e no metabolismo de fármacos utilizados na prática clínica ainda é assunto sem avaliação aprofundada na literatura. Não se encontram relatos completos na literatura sobre a influência dessa doença na farmacocinética e na transferência transplacentária de anestésicos locais, sobretudo da lidocaína e de seu metabólito, sendo esse o foco do presente estudo.

### **1.3.3 Mudanças na placentação e transporte de drogas no DMG**

Em 2007, Calderon et al. avaliaram as placentas de gestantes com distúrbios no metabolismo dos carboidratos. Compararam os quatro grupos da classificação de Rudge et al. (1990) com pacientes normais. Os autores observaram que as placentas de gestantes portadoras de hiperglicemia diária apresentaram vilosidades terminais pequenas e numerosas, que superaram a área total vilositária do grupo controle, resultando em aumento significativo da extensão da superfície de troca materno-fetal. Por serem constituídas de vasos também pequenos e numerosos, houve similaridade no índice de capilarização deste grupo em relação ao grupo controle, garantindo as trocas materno-fetais. As vilosidades terminais das placentas dos grupos de diabetes (gestacional e clínico) tinham tamanho e número semelhantes ao grupo controle e, portanto, a mesma área total vilositária, porém as áreas total e média dos vasos vilositários eram menores que as dos controles. Portanto, o índice de capilarização foi menor nas portadoras de diabetes clínico e intermediário no DMG. Se as dimensões da vilosidade terminal e do vaso vilositário indicam o desenvolvimento e, o índice de capilarização, o grau de maturidade placentário, as placentas destas gestantes desenvolveram-se de forma adequada, mas apresentaram atraso na maturidade do órgão. Teoricamente, essas alterações na placentação podem influenciar diretamente na taxa de transferência transplacentária de drogas utilizadas durante a gravidez.

### **1.4 Lidocaína**

As características intrínsecas das drogas são de valor relevante no momento da escolha das mesmas para utilização nos procedimentos analgésicos e / ou anestésicos propostos.

Dentre as drogas empregadas em anestesia obstétrica, a lidocaína, foco deste estudo, aparece como um dos fármacos mais utilizados na prática clínica.

#### **1.4.1 Caracterização e metabolismo**

A lidocaína é um anestésico local do tipo amida, quimicamente designado como monoclóridrato de 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)-acetamida monoidratado, cuja fórmula molecular é  $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$  e cujo peso molecular é 288,8. A lidocaína é um substrato em forma de pó branco, solúvel em água, livremente solúvel em álcool, solúvel em clorofórmio e insolúvel em éter. Uma solução a 0,5% em água tem um pH entre 4,0 e 5,5. Quando associada a vasoconstrictor, a solução contém adrenalina 1:200 000 (SWEETMAN, 2002).

A lidocaína é utilizada para infiltração anestésica e ou bloqueio neural regional. Estabiliza a membrana neuronal por inibição dos fluxos iônicos necessários para condução dos impulsos das fibras de sensibilidade dolorosa, efetuando, deste modo, a ação de anestésico local (WILDSMITH; STRICHARTZ, 1984). Pelo mesmo mecanismo, esta droga é também utilizada como antiarrítmico nas arritmias ventriculares, principalmente após infarto agudo do miocárdio e no tratamento de *status epilepticus* refratário (SWEETMAN, 2002).

A dose da lidocaína utilizada como anestésico local depende diretamente da via de administração e do procedimento realizado, sendo a dose única máxima recomendada de 500mg, quando associada a um vasoconstrictor, e de 200mg, sem vasoconstrictor. Ela é rapidamente absorvida a partir do tracto gastrointestinal, membranas mucosas, pele lesada e músculo. Apresenta biodisponibilidade imediata na injeção endovenosa, sendo rapidamente distribuída para tecidos altamente perfundidos, seguido de redistribuição a partir de músculos estriados e tecido adiposo. Estudos revelam que a lidocaína é completamente absorvida após

---

administração parenteral, sendo que o índice de absorção depende de vários fatores, entre os quais, os locais de administração e a presença ou não de agente vasoconstrictor. Apresenta rápido início de ação e a anestesia é obtida em poucos minutos. A rapidez do início de efeito clínico e a duração do tempo de ação estão aumentadas com a adição de vasoconstrictor, sendo a absorção para a circulação a partir do sítio de administração reduzida com essa prática (SWEETMAN, 2002).

A ligação da lidocaína às proteínas plasmáticas depende da concentração da droga no sangue e da concentração de proteínas plasmáticas, principalmente da  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida. A quantidade de fração ligada às proteínas varia entre 60% a 80% da lidocaína total, geralmente em torno de 66%. A concentração plasmática de  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida pode estar reduzida pela ação de estrogênios, determinando aumento da fração livre de lidocaína em gestantes e mulheres em uso de anticoncepcionais hormonais combinados. Sua concentração está reduzida também em neonatos, na síndrome nefrótica e em doenças hepáticas. Por outro lado, essa proteína apresenta aumento de sua concentração plasmática após trauma, cirurgias, queimaduras, isquemia miocárdica, doenças inflamatórias crônicas e câncer, determinando redução da fração livre da lidocaína (SWEETMAN, 2002).

A concentração plasmática declina rapidamente após injeção endovenosa, com uma meia-vida de menos de 30 minutos. A meia-vida de eliminação é de 1 a 2 horas, mas pode ser prolongada por infusões contínuas ou redução do fluxo sanguíneo hepático (SWEETMAN, 2002).

O metabolismo hepático caracteriza-se como processo fundamental na eliminação ou na formação de metabólitos com atividade farmacológica de muitos fármacos em uso na clínica. O metabolismo de “primeira passagem” é elevado e a biodisponibilidade é de apenas 35% após administração oral (SWEETMAN, 2002).

No fígado ocorre a N-desetilação de aproximadamente 90% deste anestésico, dependente do CYP3A4, resultando na formação do principal metabólito monoetilglicinaxilidida (MEGX) conforme mostrado na Figura 4 (BARGETZI et al., 1989; SOTANIEMI et al., 1995). Uma forma metabólica secundária derivada de uma segunda desetilação a partir do MEGX é a glicinaxilidida, etapa metabólica dependente das isoformas CYP3A4 e CYP1A2. Os metabólitos ativos MEGX e glicinaxilidida são hidrolizados formando a 2,6-xilidina, que por sua vez sofre hidroxilação dando origem a 4-hidroxi-2,6-xilidina, principal metabólito urinário (ORLANDO et al., 2004).

Estudos *in vitro*, utilizando microsomas hepáticos humanos, também sugerem a participação da isoforma CYP1A2 no metabolismo da lidocaína, exercendo importante papel tanto na N-desetilação da lidocaína em MEGX como única responsável pela hidroxilação do anel aromático originando a 3-hidroxi-lidocaína (WANG et al., 1999; WANG et al., 2000). Esses achados foram confirmados por Orlando et al. (2004), que sugere ser essa a principal isoforma enzimática implicada no *clearance* da lidocaína *in vivo* em doses terapêuticas. Em microsomas hepáticos de ratos, a hidroxilação do grupo metil da lidocaína, pela ação da isoenzima CYP2B2, determina a formação da metil-hidroxi-lidocaína (ODA et al., 1989), etapa metabólica que não ocorre em hepatócitos humanos (IMAOKA et al., 1990).

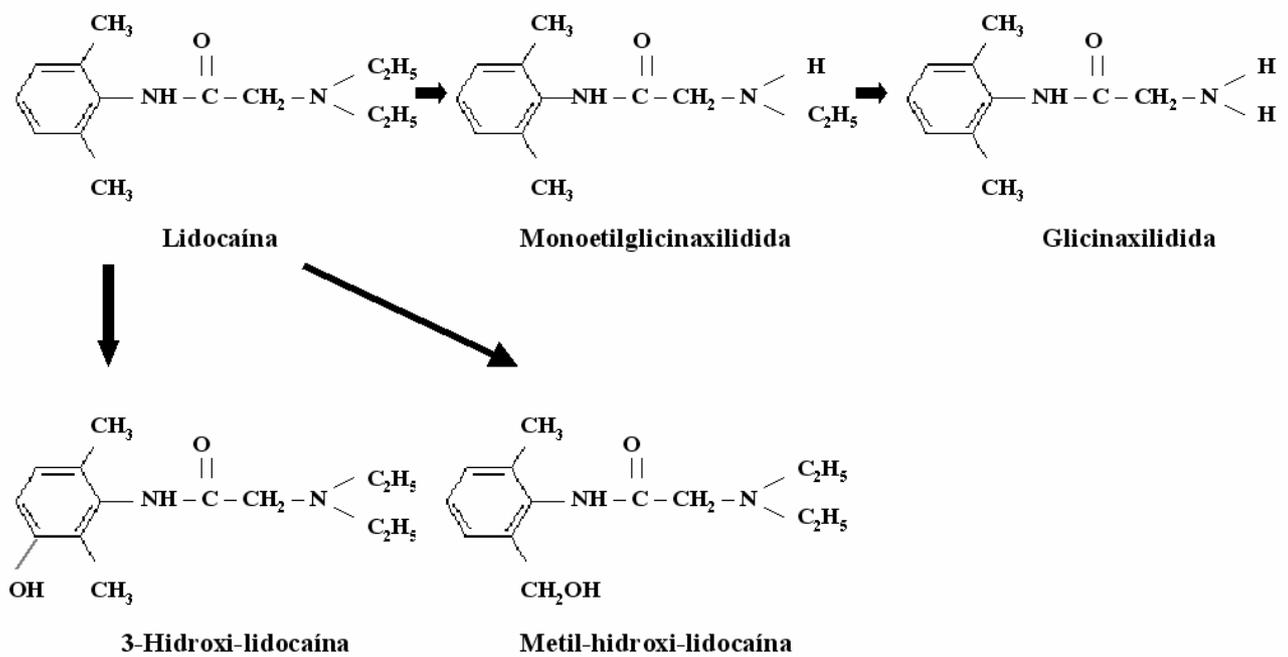
A lidocaína é um fármaco de média a alta razão de extração hepática (0,6 a 0,8), com *clearance* sendo influenciado por qualquer alteração na função hepática (que acarreta alteração da atividade enzimática) ou variações no fluxo sanguíneo deste órgão (ISOHANNI et al., 1998).

As ações farmacológicas e toxicológicas dos metabólitos são similares, mas menos potentes do que aquelas da lidocaína. Aproximadamente, 90% da lidocaína administrada é excretada na forma de metabólitos e menos que 10% é excretada inalterada via renal. Insuficiência renal não afeta o *clearance* da lidocaína, porém, determina acúmulo de seus



metabólitos ativos (ORLANDO et al., 2003; SWEETMAN, 2002). A meia-vida dos metabólitos é maior que a da lidocaína, podendo haver acúmulo dos mesmos também em infusões prolongadas.

Em relação a hemodinâmica da paciente que recebe a lidocaína, concentrações excessivas da droga na circulação sanguínea podem causar arritmia cardíaca, alterações na resistência vascular periférica e queda nos valores da pressão arterial média. O efeito produzido é representado por hipotensão moderada quando as doses de lidocaína não são excedidas (SAWYER; VON SCHROEDER, 2002).



*Figura 1:* Metabolismo da lidocaína (adaptado de ODA et al., 1989).

### 1.4.2 Interações medicamentosas com a lidocaína

Alguns fármacos apresentam interações quando administrados simultaneamente à lidocaína, determinando alterações nos parâmetros farmacocinéticos da mesma.

O *clearance* da lidocaína pode ser reduzido por interação com propranolol, provocando significativo aumento nas concentrações plasmáticas da lidocaína, quando aplicada conjuntamente com esses fármacos. Semelhante interação tem sido observada com nadolol e metropolol. O metabolismo hepático da lidocaína pode estar prejudicado pela queda do fluxo sanguíneo hepático, associado à queda do débito cardíaco decorrente da ação destes fármacos, e por uma inibição direta de enzimas hepáticas (SWEETMAN, 2002).

O uso prolongado de fenitoína e barbitúricos pode induzir enzimas microsossomais envolvidas no metabolismo da lidocaína, determinando a necessidade de aumento de dosagem administrada. A fenitoína também pode aumentar a concentração plasmática de  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida e, portanto, reduzir a fração livre de lidocaína plasmática (SWEETMAN, 2002).

A cimetidina parece reduzir o metabolismo hepático da lidocaína e o fluxo sanguíneo hepático, determinando queda no *clearance* da droga. Diuréticos de alça e hipocalemia induzida por acetazolamida parecem antagonizar o efeito da lidocaína (SWEETMAN, 2002).

*2 Justificativa*

---

Avaliando-se os trabalhos descritos na literatura e conhecendo-se a importância da analgesia e anestesia em obstetrícia, torna-se evidente a necessidade do estudo da farmacocinética dos fármacos utilizados em gestantes, no intuito de preencher esta lacuna de conhecimento.

Sendo o DMG uma doença de elevada prevalência e de grande importância obstétrica, a relevância da investigação dos parâmetros farmacocinéticos da lidocaína e seus metabólitos em gestantes portadoras dessa doença é indiscutível.

### *3 Objetivos*

---

### **3.1. Geral**

Avaliar a influência do DMG sobre a farmacocinética e sobre a transferência transplacentária da lidocaína e de seu principal metabólito ativo (MEGX).

### **3.2. Específicos**

- Descrever os parâmetros farmacocinéticos da lidocaína e do MEGX em gestantes com DMG submetidas à anestesia peridural com lidocaína, em comparação com gestantes clinicamente normais.
- Avaliar a taxa de transferência placentária da lidocaína e do MEGX em gestantes com DMG submetidas à anestesia peridural com lidocaína, em comparação com gestantes clinicamente normais.
- Analisar a influência das alterações fisiopatológicas decorrentes do DMG sobre os parâmetros farmacocinéticos e sobre a transferência transplacentária desta droga e de seu metabólito.

## *4 Casuística e Método*

---

## 4.1 Casuística

### 4.1.1 Aspectos éticos do projeto

O trabalho intitulado originalmente como **“Distribuição transplacentária da bupivacaína e fentanila em assistência anestésica de gestantes hipertensas ou diabéticas”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 144<sup>a</sup> Reunião Ordinária, realizada em 18 de novembro de 2002, e enquadrado na categoria **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 8128/2002 (Anexo A). Posteriormente, devido à inclusão de pacientes internadas no Centro Obstétrico da MATER – Maternidade do Complexo Aeroporto e utilização dos dados referentes à lidocaína e seu metabólito, este projeto foi reavaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 172<sup>a</sup> Reunião Ordinária, realizada em 02 de fevereiro de 2004 e em sua 214<sup>a</sup> Reunião Ordinária, realizada em 07 de novembro de 2005 e mantido na categoria **APROVADO**.

Ressalta-se que esta pesquisa não interferiu na conduta clínica adotada nos casos, sendo que a evolução obstétrica da paciente seguiu os protocolos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (DGO-HC-FMRPUSP). Todas as pacientes foram informadas, de forma clara e objetiva, com palavras simples, sobre o protocolo de pesquisa executado, com adesão espontânea ao projeto, sendo obtido o consentimento livre e esclarecido de todas as pacientes que participaram do mesmo.

### 4.1.2 Seleção de pacientes

A casuística foi composta por dois grupos, sendo o primeiro composto por parturientes sem doenças diagnosticadas e o segundo, por parturientes com DMG, internadas no Centro



---

Obstétrico da MATER – Maternidade do Complexo Aeroporto e no Centro Obstétrico do HC-FMRPUSP. As parturientes foram submetidas à resolução da gravidez por via abdominal (cesárea), por indicação obstétrica. A seleção foi aleatória e sem randomização. As gestantes não foram pareadas, porém com características semelhantes.

### **4.1.3 Critérios**

#### **4.1.3.1 Critérios de inclusão**

- Gestantes normais ou com DMG internadas para resolução da gravidez na MATER – Maternidade do Complexo Aeroporto ou no Centro Obstétrico do HC-FMRPUSP;
- Gravidez única a termo;
- Parto via abdominal;
- Assistência anestésica peridural com: bupivacaína com epinefrina 1:200000, cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor e fentanila (0,05 mg/mL ).

#### **4.1.3.2 Critérios de exclusão**

- Resolução de parto decorrente de urgência / emergência obstétrica;
- Presença de doenças maternas (exceto DMG);
- Uso crônico de medicação (exceto polivitamínicos);
- Alteração nos exames subsidiários do pré-natal;
- Pacientes que não concordassem em participar do estudo ou não assinassem o “Termo de consentimento pós-informado”.

#### 4.1.3.3 Critério de descontinuidade

- Pacientes que desistissem de sua participação ao longo do estudo.
- Necessidade de mudança de procedimento anestésico para raquianestesia, epidural contínua ou geral (endovenosa e/ou inalatória);
- Gestantes que necessitassem receber drogas que interferissem na farmacocinética da lidocaína ao longo do procedimento anestésico-cirúrgico.

#### 4.1.4 Tipo de estudo

Estudo analítico, tipo experimental controlado, não randomizado

### 4.2 Método

#### 4.2.1 Identificação

Dados epidemiológicos foram coletados em protocolo-padrão (Anexo C), avaliando os seguintes parâmetros: idade, hábitos de vida, uso de medicamentos, dados antropométricos, paridade, idade gestacional e informações ultra-sonográficas sobre alterações fetais e/ou placentárias.

Para a avaliação antropométrica foram obtidos os seguintes parâmetros:

- Peso corporal (quilogramas);
- Estatura (metros);
- Índice de massa corporal ( $\text{Kg/m}^2$ ).

O peso corporal foi obtido através da utilização de balança mecânica, do tipo plataforma, com precisão de 100 gramas, tarada previamente à medição. As gestantes foram pesadas, sem sapatos e utilizando roupas leves.

A altura foi determinada com auxílio de uma haste vertical, graduada a cada 0,5 centímetros, fixada à balança supracitada.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura}^2 (\text{m}^2)}$$

Esse índice, pela relação entre peso e altura, fornece dados mais precisos de alterações da massa corporal. Os valores considerados normais do IMC, para o período não-gestacional, são de 19 a 24 kg/m<sup>2</sup> para mulheres (THOMAS; McKAY; CUTLIP, 1976).

Foram obtidas ainda as indicações de resolução da gravidez por parto cesárea, as alterações macroscópicas placentárias e os dados de sexo, peso, estatura e Índice de Apgar referentes aos recém-nascidos.

#### **4.2.2 Anestesia loco-regional**

As gestantes foram submetidas à anestesia loco-regional por via peridural e receberam, segundo conduta clínica adotada pelo setor de Anestesia da referida instituição:

- Cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor (Xylestesin®, Cristália, lote 02030982): na quantidade de 5 mL para bloqueio de pele e subcutâneo, antes da inserção da agulha específica para a realização do bloqueio peridural;
- Citrato de fentanila a 0,05 mg/ mL (Fentanest®, Cristália): na quantidade de 2 mL em espaço peridural;
- Cloridrato de bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200000 (Neocaína®, Cristália): na quantidade de 15 mL em espaço peridural e

- Cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor (Xylestesin®, Cristália): na quantidade de 10 mL em espaço peridural.

#### 4.2.3 Técnica de anestesia loco-regional peridural

Os procedimentos anestésicos foram realizados pelas equipes de Anestesia da MATER – Maternidade do Complexo Aeroporto ou do Centro Obstétrico do HC-FMRPUSP;

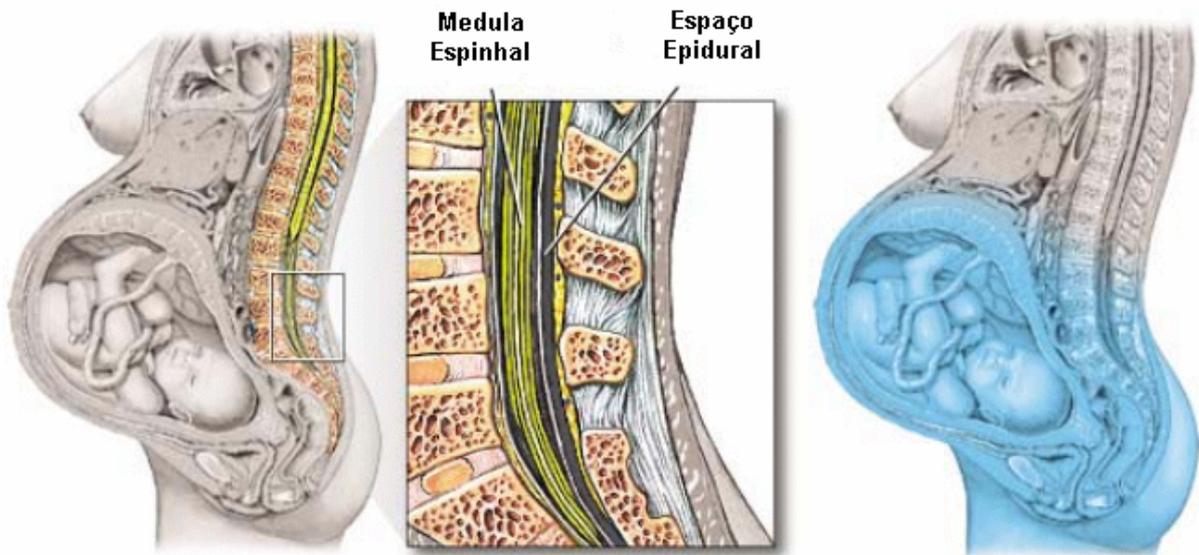
A seleção do material para a anestesia peridural é essencial para um adequado procedimento. Portanto, todas as medicações eram previamente aspiradas em seringas estéreis nos volumes determinados e colocadas em mesa Mayo auxiliar, juntamente com a agulha de peridural e seringa de vidro de 10 mL para a determinação do espaço epidural.

O procedimento era realizado com a gestante em posição sentada, com as mãos apoiadas nos joelhos, ombros relaxados e pescoço fletido. Antes de cada procedimento anestésico, foi realizada assepsia da região de coluna lombossacral da gestante, com polvidine tópico, e colocação de campos estéreis.

Foram realizados bloqueios anestésicos de pele e subcutâneo no local da punção peridural, na altura do espaço inter-vertebral de L3 e L4, com cloridrato de lidocaína (5 mL). Após teste de sensibilidade local, era introduzida a agulha de peridural até o encontro do espaço epidural, constatado pela técnica de Dogliotti, que consiste na perda da resistência do êmbolo da seringa que está acoplada na agulha, quando é ultrapassado o ligamento amarelo.

Os anestésicos cloridrato de lidocaína 2% sem vasoconstrictor (10 mL), citrato de fentanila 0,05 mg/mL (2 mL) e cloridrato de bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200000 (15 mL) eram injetados dentro do espaço epidural, em dose única, entre o ligamento amarelo e a dura-máter. Durante todo o procedimento, a paciente era monitorizada em relação à oximetria de pulso, frequência cardíaca e pressão arterial.

Após término da infusão dos anestésicos, a paciente era colocada em decúbito dorsal horizontal, realizando-se teste de sensibilidade nos dermatômos abdominais e torácicos, com a finalidade de avaliar o nível atingido pela anestesia (figura 2). Depois de verificado sucesso do procedimento anestésico, era liberado o início do procedimento cirúrgico.



**Figura 2:** Área de cobertura anestésica obtida após realização da técnica de bloqueio loco-regional epidural.

#### 4.2.4 Drogas utilizadas durante o procedimento anestésico

Todas as pacientes receberam a administração de cloridrato de lidocaína (5 mL) para bloqueio de pele e tecido subcutâneo, seguido de injeção epidural de cloridrato de lidocaína 2% sem vasoconstrictor (10 mL), citrato de fentanila 0,05 mg/mL (2 mL) e cloridrato de bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200000 (15 mL).

Também foi administrada solução fisiológica via endovenosa (2000 a 3000 mL) e, após a extração fetal, foi realizada a injeção endovenosa de cefazolina (2 g) como antibiótico profilático, cloridrato de metoclopramida (10 mg) como antiemético, ocitocina (20 UI) como uterotônico, dipirona (2 g) como analgésico, cetoprofeno (100 mg) como anti-inflamatório, ranitidina (50 mg) como antagonista dos receptores H<sub>2</sub> de histamina.

#### **4.2.5 Coleta de amostras sanguíneas**

Antes da administração dos anestésicos, foi coletada uma amostra de sangue materno (5 mL) por punção única de veia periférica, para avaliação de hemoglobina, hematócrito, plaquetas, glicemia, funções renal e hepática, albumina, proteínas totais e  $\alpha$ 1glicoproteína ácida. Justifica-se a realização desses exames pela influência dos respectivos órgãos / sistemas avaliados na farmacocinética dos anestésicos.

O acesso venoso foi mantido com escalpe heparinizado (heparina: Liquemine® 5000 UI, Roche). Amostras seriadas de 5 mL de sangue materno foram coletadas para avaliação da concentração de lidocaína e MEGX nos tempos de 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas e 14 horas, para posterior realização de curva de concentração plasmática em função do tempo e determinação das curvas de absorção, distribuição e eliminação do fármaco.

##### **4.2.5.1 Sistema de coleta do sangue materno, em vasos umbilicais e espaço interviloso**

Foi obtido acesso venoso periférico com escalpe nº 20 e coletados 5 mL de sangue em tubo seco para exames hematológicos (hemoglobina, hematócrito, plaquetas) e bioquímicos hepáticos, renais e endócrinos (uréia, creatinina, alanino aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-GT, glicemia, proteínas totais, albumina,  $\alpha$ 1 glicoproteína ácida e hemoglobina glicosilada).

Para a manutenção do acesso venoso, foi infundida solução heparinizada (solução de heparina: 0,2 mL de heparina convencional-5000UI e 10mL de solução fisiológica a 0,9%) em volume suficiente até desaparecer o sangue do conduto do mesmo.

Durante cada coleta de sangue, nos tempos pré-determinados pelo protocolo, foram retirados aproximadamente 2 mL de sangue em seringa, sendo este volume desprezado para evitar interferência nas dosagens a serem realizadas. Posteriormente, foram coletados 5 mL de sangue em seringa heparinizada (heparina convencional-5000UI/mL) e armazenados em tubo seco. Após cada coleta sangüínea, o escalpe foi novamente heparinizado, com solução descrita acima, sendo o protocolo conduzido dessa forma em todas as coletas.

Após o nascimento da criança, amostras do sangue de artéria umbilical, veia umbilical e de espaço intervilo, segundo técnica descrita por Camelo Jr et al. (1995), foram coletadas em seringa heparinizada, para determinar as concentrações de lidocaína e MEGX e analisar a taxa de transferência placentária do fármaco.

Após todo material coletado, as amostras de sangue foram centrifugadas a 2000 rotações por minuto (rpm) por 15 minutos e coletados os plasmas de cada uma. Os plasmas foram armazenados em tubo seco de plástico e congelados sob temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$ , sendo posteriormente encaminhados ao laboratório de Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para dosagem da concentração plasmática de lidocaína e MEGX.

#### **4.2.6 Análise bioquímica no plasma materno**

Para todas as gestantes do estudo, foram coletadas amostras de 5 mL de sangue, sendo centrifugadas a 2.000 rpm por 15 minutos e separados os plasmas maternos.

As amostras de plasmas maternos foram encaminhadas ao Laboratório Central de Análises Clínicas e ao Laboratório de Endocrinologia do HC-FMRPUSP para análise bioquímica, sendo utilizadas as preparações-padrão DADE BEHRING® para dosagem plasmática de uréia, creatinina, alanino aminotransferase, aspartato aminotransferase,

bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-GT, glicemia, proteínas totais, albumina,  $\alpha$ 1 glicoproteína ácida e hemoglobina glicosilada, em equipamento RXL Dimension® DADE BEHRING. As análises hematológicas (hemoglobina, hematócrito, plaquetas) foram realizadas no Laboratório de Hematologia do HC-FMRPUSP para análise hematológica.

#### **4.2.7 Estimativa da função renal**

A função de filtração glomerular foi avaliada pelo cálculo do *clearance* de creatinina, estimado pela fórmula proposta por Cockcroft e Gault (1976):

$$CCr = \frac{(140 - idade)(peso)}{72 \times Creatinina}$$

A idade deve ser calculada em anos, o peso em quilogramas e a creatinina em miligramas por decilitro. Para pacientes do gênero feminino, o valor calculado do *clearance* de creatinina deve ser reduzido em 15%.

#### **4.2.8 Método laboratorial para determinação de lidocaína e monoetilglicinaxilidida (MEGX)**

##### **4.2.8.1 Análise da lidocaína e monoetilglicinaxilidida (MEGX) em plasma**

###### **4.2.8.1.1 Soluções-padrão e reagentes**

A solução-estoque de lidocaína (Wellcome) foi preparada em metanol (EM Science, grau cromatografia, Merck, Darmstadt, Alemanha) na concentração de 1 mg/ml e diluída para obtenção das soluções de uso nas concentrações 200; 100; 70; 50; 40 e 20  $\mu$ g/ml de metanol.



A solução-estoque do metabólito monoetilglicinaxilidida (MEGX, Astra Pharmaceuticals, Södertalje, Suécia) foi preparada na concentração de 8 µg/ml de metanol. A solução-estoque foi diluída em metanol para obtenção das concentrações 3,2; 1,6; 1,0; 0,8; 0,4 e 0,32 µg/ml.

O cloreto de sódio (grau *p.a.*), o hidróxido de sódio (grau *p.a.*), o hexano (grau cromatografia) e o diclorometano (grau cromatografia), utilizados no procedimento de extração, foram obtidos da Merck (Darmstadt, Alemanha).

#### **4.2.8.1.2 Análise cromatográfica**

O sistema cromatográfico *High Performace Liquid Chromatography* (HLPC) *Shimadzu*<sup>®</sup> (Kyoto, Japão) utilizado para a realização da análise cromatográfica foi constituído por bomba LC-10AS, detector por ultravioleta SPD-10A operando em 205 nm e integrador C-R6A. O sistema de injeção *Rheodyne* (Cotati, CA, EUA), modelo 7125, foi utilizado com amostrador de 20 µl.

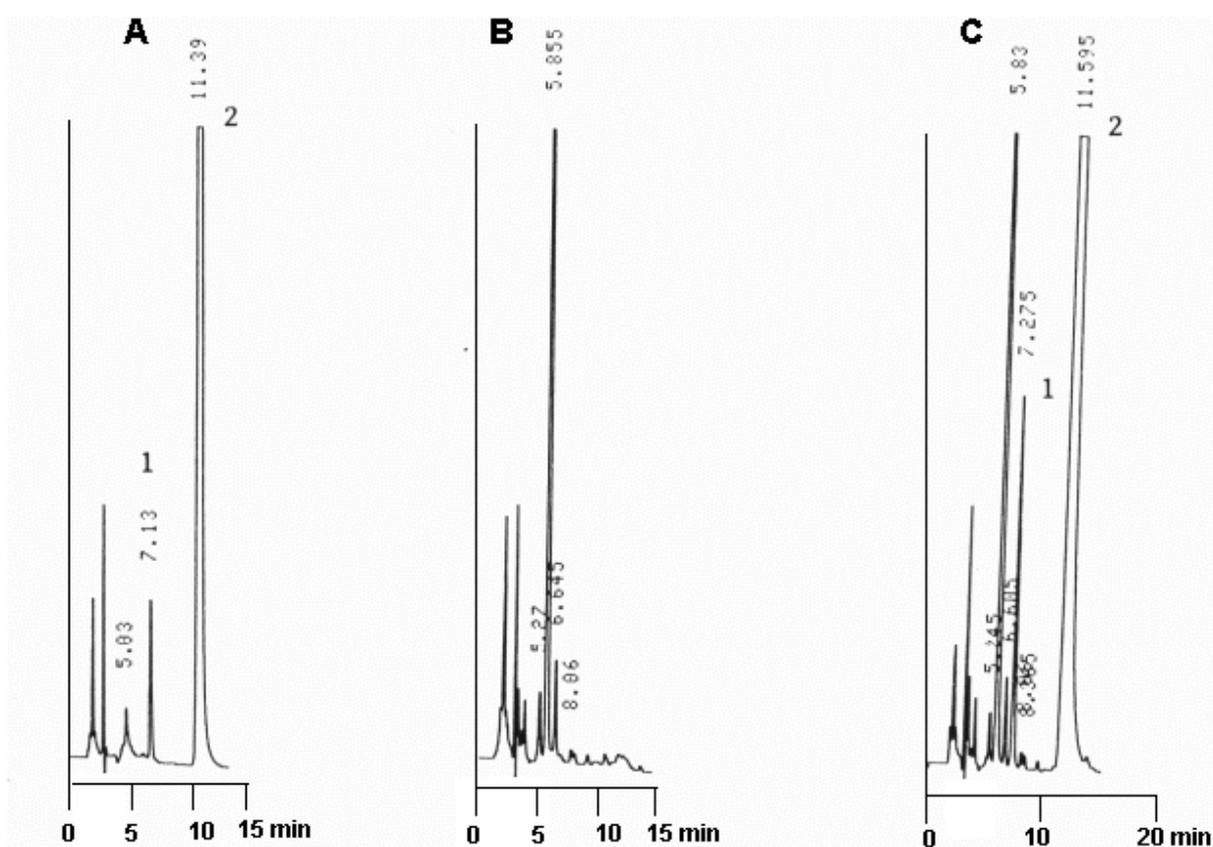
A lidocaína e o metabólito MEGX foram separados dos constituintes endógenos do plasma em coluna de fase reversa Lichrospher<sup>®</sup> 60 RP-Select B (Merck, Darmstadt, Alemanha), com partículas de 5 µm, 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, com pré-coluna similar de 4 x 4 mm. A fase móvel, constituída por mistura de tampão fosfato 25 mM (pH=4,5) e acetonitrila (82:18, v/v), foi empregada na vazão de 1mL/min.

#### **4.2.8.1.3 Procedimento de extração**

Amostras de 1 mL de plasma foram adicionadas de 50 µL da solução de hidróxido de sódio 0,15 N e extraídas com 4 mL de hexano-diclorometano (82:18, v/v), após a saturação da

fase aquosa com 500 mg de cloreto de sódio. A lidocaína e o metabólito MEGX foram extraídos por meio de agitação ( $220 \pm 10$  ciclos/min, durante 45 min), utilizando-se agitador horizontal, seguida de centrifugação (1800 giros, durante 10 min), e concentração dos extratos orgânicos à temperatura ambiente e sob corrente de ar. Os resíduos foram retomados em 50  $\mu\text{L}$  da fase móvel e alíquotas de 20  $\mu\text{L}$  foram analisadas no sistema HPLC.

Os cromatogramas relativos à análise seqüencial da lidocaína e do metabólito MEGX em plasma estão apresentados na figura 3. Os cromatogramas demonstram a ausência de interferentes endógenos da matriz.



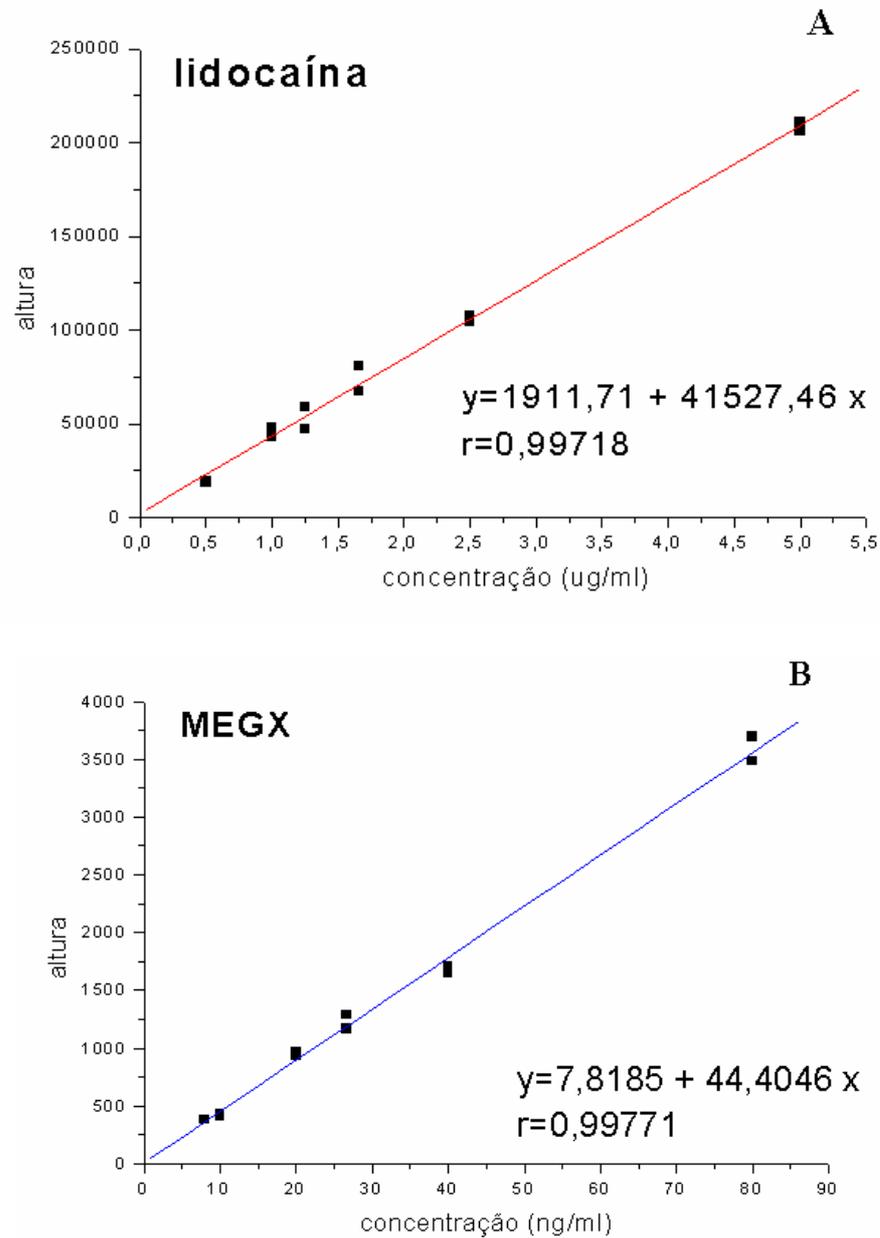
**Figura 3:** Cromatogramas referentes a (A) plasma enriquecido com MEGX (1) e lidocaína (2); (B) plasma branco; (C) plasma de paciente tratada com lidocaína.

#### 4.2.8.1.4 Curvas de calibração

Para a construção das curvas de calibração, alíquotas de 1 mL de plasma branco (obtido de voluntários sadios não medicados nos últimos 10 dias) foram enriquecidas com 25 µL de cada uma das soluções-padrão de lidocaína (0,5-5,0 µg/mL) e MEGX (8-80 ng/mL) e submetidas aos procedimentos de extração e análise cromatográfica acima descritos.

As equações de regressão linear e os coeficientes de correlação foram obtidos por meio das razões de áreas dos picos obtidos (padrão/padrão interno) em função das concentrações plasmáticas.

As curvas de calibração, construídas nos intervalos de concentração de lidocaína de 0,5 a 5 µg/mL de plasma e de MEGX de 8 a 80 ng/mL de plasma, são lineares e apresentam coeficientes de correlação maiores que 0,99 (figura 4).



**Figura 4:** Curvas de calibração para a análise seqüencial em plasma da lidocaína (0,5 a 5

$\mu\text{g/mL}$ ) em A e do metabólito MEGX (8 a 80  $\text{ng/mL}$ ) em B.

Equação da reta Y para lidocaína=  $1911,71 + 41527,46 x$ ;  $r= 0,99718$

Equação da reta Y para MEGX=  $7,8185 + 44,4046 x$ ;  $r= 0,99771$

#### **4.2.8.2 Limites de confiança**

##### **4.2.8.2.1 Recuperação absoluta da lidocaína e MEGX em plasma**

A recuperação da lidocaína e MEGX plasmática foi avaliada por meio da comparação das alturas dos picos obtidas após a extração do plasma com as alturas dos picos obtidas após a injeção direta das soluções-padrão. A recuperação foi avaliada, em triplicata, nas concentrações de 5; 1 e 0,5 µg/mL de plasma para lidocaína e 80; 20 e 8 ng/mL de plasma para MEGX.

##### **4.2.8.2.2 Linearidade da lidocaína e MEGX em plasma**

A linearidade foi avaliada por meio da análise de amostras de plasma enriquecidas com soluções-padrão em concentrações crescentes àquelas empregadas na construção das curvas de calibração. Foram avaliadas amostras enriquecidas com concentrações até de 20 µg/mL de plasma (0,5-20,0µg/mL) para lidocaína e 640 ng/mL de plasma (8,0-640,0 ng/mL) para MEGX.

##### **4.2.8.2.3 Limite de quantificação da lidocaína e MEGX em plasma**

O limite de quantificação foi definido como a menor concentração plasmática de lidocaína ou do metabólito MEGX quantificada com coeficiente de variação igual ou inferior a 20%. Foram analisadas, em quintuplicata, amostras de plasma enriquecidas com lidocaína e MEGX em concentrações menores àquelas utilizadas nas construções das curvas de

calibração. Foram avaliadas amostras enriquecidas com lidocaína na concentrações de 0,1 µg/mL de plasma e com MEGX na concentração de 2,0 ng/mL de plasma.

#### **4.2.8.2.4 Precisão e exatidão**

A precisão e a exatidão foram determinadas através da análise de amostras de plasma enriquecidas com lidocaína (0,4 e 2,8 µg/mL) e MEGX (8 e 45 ng/mL). As amostras enriquecidas foram divididas em alíquotas e armazenadas a -20°C. As amostras de plasma foram analisadas, em replicata (n=10), utilizando uma única curva de calibração para a avaliação intra-ensaio e, em duplicata, durante cinco dias consecutivos para a avaliação interensaios.

A precisão determinada para cada amostra não deve exceder o coeficiente de variação de 15%, enquanto a concentração média obtida para cada amostra não deve exceder 15% do valor real da amostra. A exatidão determinada como a porcentagem de desvio foi calculada através da equação: % desvio = [(valor obtido – valor real) / valor real] x 100.

#### **4.2.8.2.5 Seletividade**

No estudo da seletividade foram avaliadas 10 amostras plasmáticas diferentes de voluntários saudáveis, com o objetivo de avaliar a capacidade de detecção de possíveis interferentes endógenos. Os fármacos passíveis de administração às gestantes durante o período da investigação foram avaliados em concentrações plasmáticas resultantes de administração de doses terapêuticas. As soluções padrão foram diretamente injetadas e os tempos de retenção comparados com aqueles da lidocaína e MEGX.

Os limites de confiança e a seletividade do método analítico sequencial para a determinação da lidocaína plasmática e do MEGX plasmático estão apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3.

**Tabela 1** - Limites de confiança do método de análise sequencial para a determinação da lidocaína plasmática

<b>Parâmetro</b>	<b>Lidocaína</b>
<b>Recuperação (%)</b>	100,8
<b>Limite de quantificação (<math>\mu\text{g/mL}</math>) (n=5)</b>	0,04
<b>Linearidade (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	0,5-20,0 r = 0,9964
<b>Precisão intra-ensaio (CV %)</b>	
2,8 $\mu\text{g/mL}$ (n=10)	7,5
0,4 $\mu\text{g/mL}$ (n=10)	9,7
<b>Precisão interensaios (CV %)</b>	
2,8 $\mu\text{g/mL}$ (n=5)	5,4
0,4 $\mu\text{g/mL}$ (n=5)	6,1
<b>Exatidão intra-ensaio (*ES%)</b>	
2,8 $\mu\text{g/mL}$ (n=10)	0,6
0,4 $\mu\text{g/mL}$ (n=10)	5,8
<b>Exatidão interensaios (*ES%)</b>	
2,8 $\mu\text{g/mL}$ (n=5)	-0,7
0,4 $\mu\text{g/mL}$ (n=5)	13,5

\*ES: Erro sistemático

**Tabela 2** - Limites de confiança do método de análise seqüencial para a determinação do metabólito MEGX em plasma

<b>Parâmetro</b>	<b>MEGX</b>
<b>Recuperação (%)</b>	73,2
<b>Limite de quantificação (ng/mL)</b> (n=5)	2,0
<b>Linearidade (ng/mL)</b>	8,0-640,0 r = 0,9977
<b>Precisão intra-ensaio (CV %)</b>	
<b>45,0 ng/mL (n=10)</b>	7,5
<b>8,0 ng/mL (n=10)</b>	9,5
<b>Precisão interensaios (CV %)</b>	
<b>45,0 ng/mL (n=5)</b>	7,2
<b>8,0 ng/mL (n=5)</b>	5,5
<b>Exatidão intra-ensaio (*ES%)</b>	
<b>45,0 ng/mL (n=10)</b>	1,2
<b>8,0 ng/mL (n=10)</b>	1,9
<b>Exatidão interensaios (*ES%)</b>	
<b>45,0 ng/mL (n=5)</b>	-6,2
<b>8,0 ng/mL (n=5)</b>	5,3

\*ES: Erro sistemático



**Tabela 3** - Seletividade do método de análise seqüencial da lidocaína e MEGX

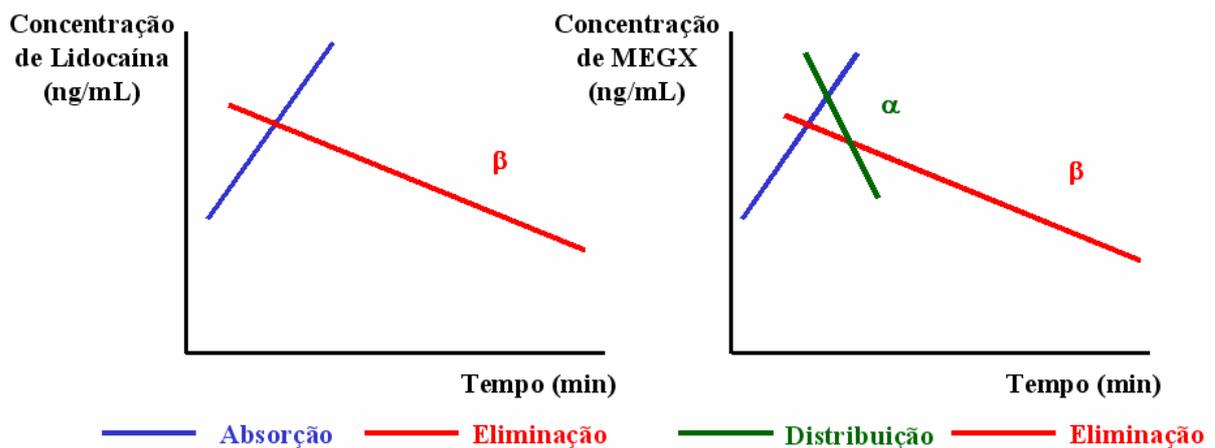
<b>Fármaco</b>	<b>Concentração</b> <b>(µg/mL)</b>	<b>Tempo de Retenção</b> <b>(min)</b>
<b>Lidocaína</b>	5,0	10,8
<b>MEGX</b>	0,1	6,8
<b>Amiodarona</b>	1,0	8,6
<b>Amitriptilina</b>	0,2	ND
<b>Bromazepam</b>	0,2	43,6
<b>Bupivacaína</b>	5,0	ND
<b>Captopril</b>	1,3	3,0
<b>Carbamazepina</b>	12,0	23,9
<b>Cimetidina</b>	1,5	3,8
<b>Disopiramido</b>	5,0	11,4 / 22,9
<b>Fenitoína</b>	20,0	24,0
<b>Fenobarbital</b>	30,0	20,6
<b>Fentanil</b>	5,0	ND
<b>Imipramina</b>	0,2	12,4
<b>Mexiletina</b>	2,0	18,1
<b>Primidona</b>	12	9,1
<b>Propranolol</b>	1,0	7,2
<b>Ranitidina</b>	1,5	4,0
<b>Sotalol</b>	1,4	3,8

ND = não detectado no intervalo de 0-60 min

#### 4.2.8.3 Análise farmacocinética da lidocaína e MEGX

Para cada gestante em que foi realizada a dosagem de lidocaína e de seu metabólito no plasma, foi construída uma curva de concentração plasmática em função do tempo (escala logarítmica) em que a abscissa representa o tempo e, a ordenada, a concentração plasmática do fármaco.

Após ter determinados os pontos nos gráficos, foram traçadas as retas de absorção e eliminação, já que a farmacocinética da lidocaína e do metabólito MEGX apresentaram distribuição monocompartimental e bicompartimental, respectivamente (figura 5).



**Figura 5:** Farmacocinética da lidocaína e do MEGX avaliada por modelo monocompartimental e bicompartimental, respectivamente.

Determinadas as retas de absorção e eliminação foram calculados os parâmetros farmacocinéticos para a lidocaína (Tabela 4) e para o MEGX (Tabela 5). Estes dados foram obtidos utilizando-se o *Software* WinNonlin versão 4.0 (Pharsigt® Corp, Mountain View, Califórnia, EUA).

**Tabela 4** - Parâmetros empregados na farmacocinética da lidocaína.

<b>Parâmetros</b>	<b>Unidade</b>	<b>Descrição</b>	<b>Equação</b>
<b>C<sub>max</sub></b>	ng/mL	concentração plasmática máxima	dados obtidos
<b>t<sub>1/2</sub> β</b>	min	meia-vida de eliminação	gráfico log c vs t
<b>β</b>	min <sup>-1</sup>	constante de velocidade de eliminação	0,693 / t <sub>1/2</sub> β
<b>AUC<sup>0-∞</sup></b>	ng.min/mL	área sob curva concentração plasmática vs tempo	trapézios
<b>Cl/f</b>	mL/min	<i>clearance</i> aparente	dose / AUC <sup>0-∞</sup>
<b>Cl/f/kg</b>	mL/min/kg	<i>clearance</i> aparente por quilo de peso corporal	Cl/f / kg
<b>Vd/f</b>	L	volume de distribuição aparente	Cl/f / β
<b>Vd/f/kg</b>	L/kg	volume de distribuição aparente por quilo de peso corporal	Vd/f / kg

c vs t: concentração *versus* tempo

**Tabela 5** - Parâmetros empregados na farmacocinética do metabólito MEGX.

<b>Parâmetros</b>	<b>Unidade</b>	<b>Descrição</b>	<b>Equação</b>
<b>C<sub>max</sub></b>	ng/mL	concentração plasmática máxima	dados obtidos
<b>T<sub>max</sub>:</b>	min	tempo para atingir C <sub>max</sub>	dados obtidos
<b>t<sub>1/2</sub> α</b>	min	meia-vida de distribuição	gráfico log c vs t
<b>α</b>	min <sup>-1</sup>	constante de velocidade de distribuição	0,693 / t <sub>1/2</sub> α
<b>t<sub>1/2</sub> β</b>	min	meia-vida de eliminação	gráfico log c vs t
<b>β</b>	min <sup>-1</sup>	constante de velocidade de eliminação	0,693 / t <sub>1/2</sub> β
<b>AUC<sup>0-∞</sup></b>	ng.min/mL	área sob curva concentração plasmática vs tempo	trapézios

c vs t: concentração *versus* tempo

### 4.3 Análise estatística

Os cálculos das medidas de posição e dispersão (expressos em mediana, percentil 25 e percentil 75) de cada variável analisada foram realizados utilizando-se o *Software* GraphPad Prism 3®. Utilizando-se esse *Software*, por meio do Teste de Mann-Whitney, foi realizada a avaliação estatística de todas as variáveis analisadas, entre os grupos de gestantes normais e aquelas com DMG. A análise da significância dos dados em relação ao tamanho da amostra foi realizada através do cálculo do poder do teste, utilizando-se o *Software* GraphPad StatMate 3®.

## *5 Resultados*

---

## 5.1 Características da amostra materna

Avaliaram-se dez parturientes sem doenças diagnosticadas (Grupo 1) e seis pacientes apresentando DMG (Grupo 2), que foram internadas no Centro Obstétrico da MATER – Maternidade do Complexo Aeroporto ou no Centro Obstétrico do HC-FMRPUSP, onde foram submetidas à resolução da gravidez por via abdominal (cesárea), por indicação obstétrica e receberam como anestesia o bloqueio loco-regional por via peridural.

As pacientes que constituíam o grupo 2 possuíam idade mediana superior às do grupo 1. A mediana de idade materna foi de 28,5 anos e 34 anos para os grupos controle e de DMG, respectivamente, com percentil 25 (P25) de 22,5 anos e percentil 75 (P75) de 32 anos para o grupo controle, o P25 foi de 30 e o P75 de 37 anos para o grupo de diabetes (Tabela 6).

Uma paciente era primigesta e nove pacientes eram multigestas no primeiro grupo e todas eram múltiparas no segundo grupo. Todas as pacientes possuíam gravidez a termo (acima de 259 dias), sendo a mediana de idade gestacional de 271,5 dias (P25: 266,50 dias, P75: 286,00 dias) para o grupo 1 e 270,5 dias (P25: 266,5 dias, P75: 272,5 dias) para o grupo 2, sem diferença estatisticamente significativa entre os mesmos (Tabela 6).

As pacientes diabéticas apresentaram peso e índice de massa corpora superiores aos das pacientes do grupo controle. A mediana de peso das pacientes foi de 69,25 kg e 81,55 Kg e do Índice de Massa Corporal de 27,20 kg/m<sup>2</sup> e 31,86 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente para os dois grupos (Tabela 6).

**Tabela 6** - Mediana e percentis 25 e 75 dos dados clínicos maternos

Parâmetros	Unidade	Grupo Controle	Grupo Diabéticas	<i>p</i>
		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
<b>Idade</b>	anos	28,50 (22,5 – 32,00)	34,00 (30,00 – 37,00)	0,016
<b>Idade gestacional</b>	dias	271,50 (266,50 – 286,00)	270,50 (266,50 – 272,50)	0,56
<b>Peso</b>	kg	69,25 (66,55 – 77,65)	81,55 (75,00 – 90,15)	0,0075
<b>Estatura</b>	m	1,61 (1,54 – 1,66)	1,58 (1,54 - 1,61)	0,43
<b>IMC</b>	kg/m <sup>2</sup>	27,20 (24,20 – 30,10)	31,86 (31,20 - 35,70)	0,003

P25: Percentil 25      P75: Percentil 75

IMC: Índice de Massa Corporal

Todas as pacientes realizaram pré-natal de maneira satisfatória, segundo critérios do Ministério da Saúde. A avaliação laboratorial de pré-natal foi considerada dentro dos padrões da normalidade, exceto pela análise glicêmica no grupo de diabéticas. As pacientes consideradas como portadoras de DMG apresentaram resultados iguais ou superiores a 140 mg/dL na segunda amostra de sangue coletado em teste de tolerância oral à glicose após sobrecarga de 75 g de glicose.

Todas apresentaram sorologias negativas para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), para o vírus da Hepatite B (HBsAg) e para Sífilis (VDRL).

As parturientes foram submetidas à resolução da gravidez por via abdominal (cesárea), por indicação obstétrica (tabela 7).

**Tabela 7** - Indicação obstétrica de resolução da gravidez por via abdominal (cesárea).

Paciente	Indicação da Cesárea	
	Grupo Controle	Grupo Diabéticas
1	Iteratividade	Iteratividade
2	Apresentação fetal anômala (pélvica)	Macrossomia fetal
3	Oligohidrânio	Iteratividade
4	Iteratividade	Macrossomia fetal
5	Iteratividade	Iteratividade
6	Iteratividade	Iteratividade
7	Macrossomia fetal	-
8	Apresentação fetal anômala (pélvica)	-
9	Iteratividade	-
10	Apresentação fetal anômala (pélvica)	-

## 5.2 Características dos recém-nascidos

Nenhum recém-nascido apresentou doenças diagnosticadas ao nascer. A mediana de peso ao nascer foi de 3170 g e 3710 g e a de estatura foi de 47 cm e 48,75 cm nos dois grupos, respectivamente (tabela 8).

Apenas um recém-nascido em cada grupo apresentou Índice de Apgar menor que 7 no 1º minuto e todos eles apresentaram Índice de Apgar igual a 10 no 5º minuto. Todos os recém-nascidos apresentaram evolução favorável no período pós-natal e receberam alta hospitalar no mesmo momento da alta materna.

A mediana de peso das placentas foi de 540 g nas pacientes normais e de 550 g nas diabéticas, sendo que nenhuma das placentas apresentou alterações macroscópicas relevantes.



**Tabela 8** - Mediana e percentis 25 e 75 das características dos recém-nascidos

Parâmetros	Unidade	Grupo Controle	Grupo Diabéticas	<i>p</i>
		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
<b>Peso do recém-nascido</b>	g	3170 (2840 - 3725)	3710 (2985 - 4183)	NSA
<b>Estatura</b>	cm	47,00 (46,25 – 49,50)	48,75 (46,75 – 50,75)	NSA
<b>Peso da placenta</b>	g	540,00 (382,50 – 652,50)	550,00 (482,50 - 617,50)	0,63

P25: Percentil 25      P75: Percentil 75

NSA: Não se aplica

### 5.3 Avaliação bioquímica materna

Foram realizados exames laboratoriais para a avaliação da normalidade funcional dos sistemas/órgãos hematológico, renal, hepático e endócrino, pela influência dos mesmos na farmacocinética dos anestésicos. Os valores das medianas e dos percentis 25 e 75 dos referidos exames estão apresentados na tabela 9.

Os resultados obtidos foram considerados dentro dos padrões de normalidade em sua maioria. Os dados referentes à avaliação do metabolismo glicídico ratificaram as alterações decorrentes do DMG no grupo 2. A análise dos componentes protéicos do sangue demonstrou tendência a hipoproteinemia e hipoalbuminemia, nos dois grupos, porém mais significativas no grupo controle. Outra alteração observada foi o aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina nos dois grupos.

**Tabela 9** - Mediana e percentis 25 e 75 da avaliação laboratorial sistêmica materna.

<b>Parâmetros</b>	<b>Valor Normal</b> <b>Unidade</b>	<b>Grupo Controle</b> <b>Mediana</b> <b>(P25-P75)</b>	<b>Grupo Diabéticas</b> <b>Mediana</b> <b>(P25-P75)</b>	<b>p</b>
<b>Uréia</b>	10-50 mg/dL	12,00 (9,50 – 14,00)	13,00 (4,50 – 23,00)	0,79
<b>Creatinina</b>	0,7-1,5 mg/dL	0,60 (0,55 - 0,70)	0,60 (0,50 - 0,70)	0,63
<b>Clearance de creatinina</b>	75-115 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	158,30 (110,70 – 183,20)	174,10 (131,60 – 227,40)	0,49
<b>Alanino aminotransferase</b>	30-65 U/L	25,50 (22,00 – 29,50)	13,00 (7,00 – 17,50)	0,0002
<b>Aspartato aminotransferase</b>	15-37 U/L	20,00 (16,50 – 25,50)	18,50 (15,00 - 22,50)	0,56
<b>Bilirrubina total</b>	0,2-1,2 mg/dL	0,32 (0,26 - 0,46)	0,33 (0,31 - 0,49)	0,71
<b>Bilirrubina direta</b>	0,0-0,3 mg/dL	0,03 (0,01 - 0,07)	0,09 (0,07 - 0,18)	0,0047
<b>Proteínas totais</b>	6,4-8,2 g/dL	6,30 (5,95 - 6,80)	6,40 (6,10 - 6,60)	0,71
<b>Albumina</b>	3,5-5,0 g/dL	2,75 (2,60 – 3,00)	3,70 (3,30 – 4,10)	0,0002
<b>α1 glicoproteína ácida</b>	50-120 mg/dL	44,08 (36,27 – 54,64)	64,00 (58,50 – 82,00)	0,0002
<b>γ GT</b>	5-85 U/L	17,50 (13,50 – 21,50)	21,00 (18,00 – 31,00)	0,15
<b>Fosfatase alcalina</b>	50-136 U/L	216,50 (168,50 – 260,50)	324,5 (250,50 - 376,50)	0,01
<b>Hemoglobina</b>	12-16 g/dL	11,20 (10,40 - 11,95)	12,15 (11,90 - 12,90)	0,01
<b>Hematócrito</b>	37-47 %	33,80 (32,20 - 35,40)	37,45 (36,55 - 38,95)	0,005
<b>Plaquetas</b>	150-450 10 <sup>3</sup> /μL	207,50 (185,50 – 263,50)	252,50 (170,50 – 322,00)	0,43
<b>Glicemia</b>	70-110 mg/dL	53,00 (46,50 – 64,50)	90,00 (76,50 – 109,50)	0,0005
<b>Hemoglobina glicosilada</b>	<6,3 %	4,70 (4,20 - 4,95)	6,40 (6,10 – 7,00)	0,0002

P25: Percentil 25      P75: Percentil 75

#### 5.4 Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos maternos

Durante a coleta de amostras de sangue para a dosagem das concentrações de lidocaína e MEGX no plasma materno, foram monitorizados os parâmetros hemodinâmicos maternos através do registro da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) em mmHg e da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto. Os dados obtidos demonstraram estabilidade hemodinâmica materna. Os valores das medianas desses parâmetros, na primeira hora de coleta (período de realização do parto cesárea), foram: PAS 112 mmHg, PAD 72 mmHg e FC 92,2 bpm no grupo 1 e PAS 123 mmHg, PAD 76 mmHg e FC 87,5 bpm no grupo 2 (tabela 10).

**Tabela 10** - Mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros hemodinâmicos maternos, na primeira hora de coleta sanguínea, para dosagem da concentração de lidocaína e MEGX em plasma.

Parâmetros	Unidade	Grupo Controle	Grupo Diabéticas	<i>p</i>
		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
<b>Pressão Arterial Sistólica</b>	mmHg	112,00 (110,5 – 116,50)	123,00 (120,00 – 128,00)	0,004
<b>Pressão Arterial Diastólica</b>		72,00 (70,50 – 77,00)	76,00 (71,50 – 80,00)	
<b>Frequência Cardíaca</b>	bpm	92,20 (90,90 - 93,95)	87,50 (84,00 – 89,00)	0,002

P25: Percentil 25

P75: Percentil 75

### 5.5 Análise das concentrações de lidocaína e MEGX em plasma

As concentrações plasmáticas de lidocaína e MEGX analisadas em cada momento da coleta, nos tempos pré-estabelecidos, estão demonstradas nas tabelas 11 e 12. As concentrações plasmáticas de MEGX presentes nas amostras dos tempos 1 e 5 minutos do grupo de diabéticas eram inferiores que o limite de quantificação do método utilizado em todas as pacientes. Portanto, não foi possível detectá-las. As amostras de 15 minutos de três pacientes do grupo de diabéticas também apresentavam concentrações abaixo do limite de quantificação do método, não permitindo o cálculo dos percentis 25 e 75.

A representação da mediana e dos percentis 25 e 75 das concentrações plasmáticas de lidocaína e MEGX em função do tempo nos grupos controle e de diabéticas está demonstrada nas figuras 6 e 7, respectivamente. A comparação das medianas das concentrações plasmáticas de lidocaína e MEGX em função do tempo entre os grupos controle e de diabéticas está demonstrada nas figuras 8 e 9. Observa-se que o grupo 2 apresenta área sob a curva de concentração plasmática de lidocaína aumentada em relação ao grupo 1 (Figura 8). Nota-se que o grupo de diabética apresentou um desvio da curva de concentração plasmática de MEGX para a direita em relação à curva do grupo controle (Figura 9). Nessa figura, observa-se claramente que a formação do MEGX a partir da lidocaína, foi atrasada no grupo 2 em relação ao grupo 1.

A comparação das razões lidocaína/MEGX nos tempos de 15 e 30 minutos resultou em valores com aumento estatisticamente significativo no grupo de diabéticas em relação ao controle (Tabela 13). Os dados dessa tabela confirmam o que foi observado nas figuras 8 e 9.

**Tabela 11** - Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de lidocaína (ng/mL) no plasma materno em tempos (minutos) determinados

<b>Tempo (minutos)</b>	<b>Grupo Controle Mediana (P25-P75) (ng/mL)</b>	<b>Grupo Diabéticas Mediana (P25-P75) (ng/mL)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>1 minuto</b>	227,75 (49,60 – 434,90)	460,60 (244,50 – 1263,00)	0,07
<b>5 minutos</b>	499,60 (301,10 – 861,10)	1078,00 (518,80 – 1872,00)	0,03
<b>15 minutos</b>	753,50 (562,20 – 1178,85)	1216,68 (927,80 – 2028,14)	0,02
<b>30 minutos</b>	1034,55 (882,00 – 1275,15)	1280,46 (1138,09 – 1968,74)	0,03
<b>45 minutos</b>	892,00 (733,40 – 1053,10)	1111,12 (951,37 – 1683,78)	0,03
<b>60 minutos</b>	740,00 (658,90 – 852,60)	1000,48 (832,50 – 1405,69)	0,01
<b>120 minutos</b>	576,25 (380,65 – 607,50)	771,61 (678,13 – 985,79)	0,0005
<b>240 minutos</b>	307,80 (208,30 – 409,05)	489,47 (424,47 – 723,61)	0,001
<b>360 minutos</b>	190,90 (142,00 – 320,45)	408,87 (329,06 – 524,31)	0,007
<b>480 minutos</b>	140,60 (101,40 – 215,60)	324,31 (192,96 – 423,38)	0,004
<b>600 minutos</b>	100,55 (75,30 – 162,65)	191,61 (138,80 – 339,42)	0,007
<b>720 minutos</b>	77,85 (56,75 – 108,75)	150,30 (94,50 – 321,54)	0,007
<b>840 minutos</b>	49,00 (34,45 – 68,50)	151,89 (73,67 – 239,50)	0,001

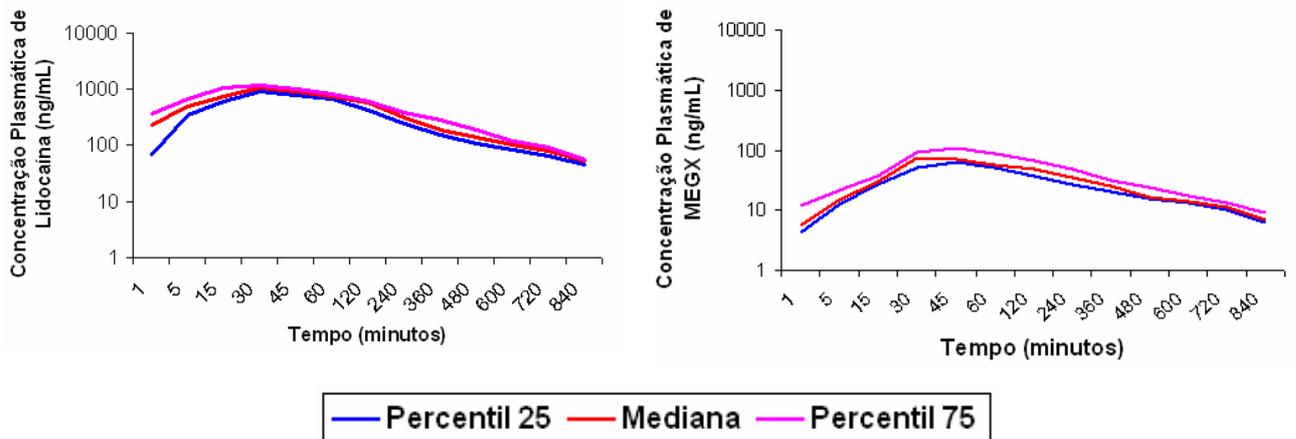
P25: Percentil 25

P75: Percentil 75

**Tabela 12** - Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de MEGX (ng/mL) no plasma materno em tempos (minutos) determinados

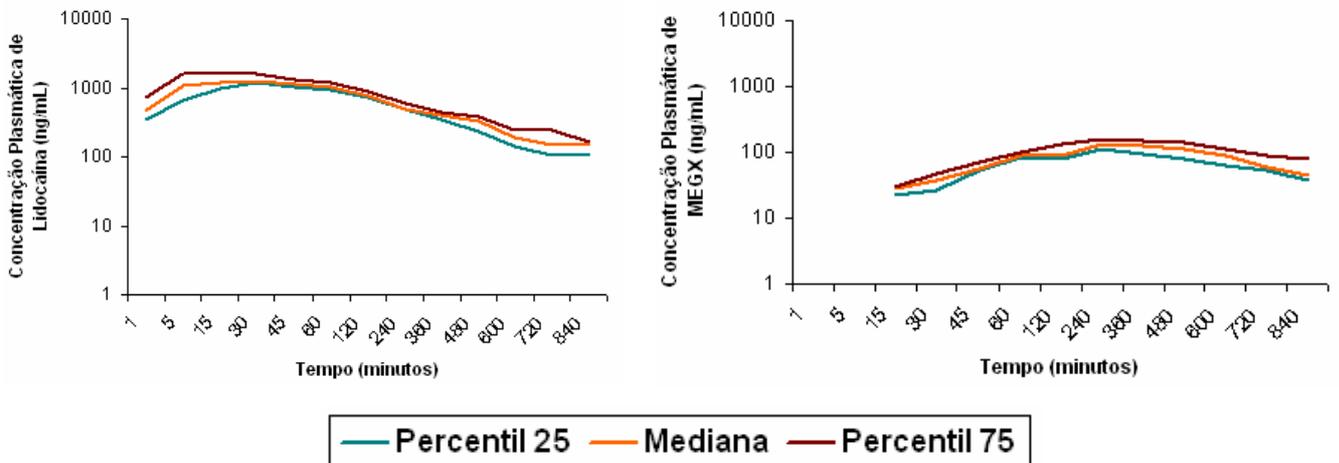
<b>Tempo (minutos)</b>	<b>Grupo Controle Mediana (P25-P75) (ng/mL)</b>	<b>Grupo Diabéticas Mediana (P25-P75) (ng/mL)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>1 minuto</b>	5,50 (3,10 – 14,15)	ND	--
<b>5 minutos</b>	14,90 (11,60 – 27,40)	ND	--
<b>15 minutos</b>	30,25 (26,50 – 49,20)	27,77 (-- --)	0,468
<b>30 minutos</b>	75,10 (46,50 – 106,40)	37,60 (23,49 – 55,19)	0,01
<b>45 minutos</b>	72,00 (61,15 – 112,60)	57,63 (49,64 – 83,70)	0,18
<b>60 minutos</b>	57,50 (45,15 – 91,90)	87,93 (74,42 – 119,60)	0,07
<b>120 minutos</b>	49,40 (33,00 – 68,50)	88,68 (75,97 – 148,40)	0,003
<b>240 minutos</b>	35,65 (23,20 – 53,95)	135,52 (99,07 – 163,23)	0,0005
<b>360 minutos</b>	25,30 (18,05 – 40,90)	128,07 (88,31 – 169,14)	0,0002
<b>480 minutos</b>	16,90 (14,10 – 36,35)	111,66 (77,27 – 156,99)	0,0002
<b>600 minutos</b>	14,15 (11,35 – 34,00)	87,46 (54,42 – 143,21)	0,0002
<b>720 minutos</b>	11,05 (8,30 – 25,25)	60,35 (49,19 – 119,04)	0,0002
<b>840 minutos</b>	7,45 (5,60 – 17,95)	44,61 (32,97 – 108,05)	0,001

P25: Percentil 25    P75: Percentil 75    ND: não detectado



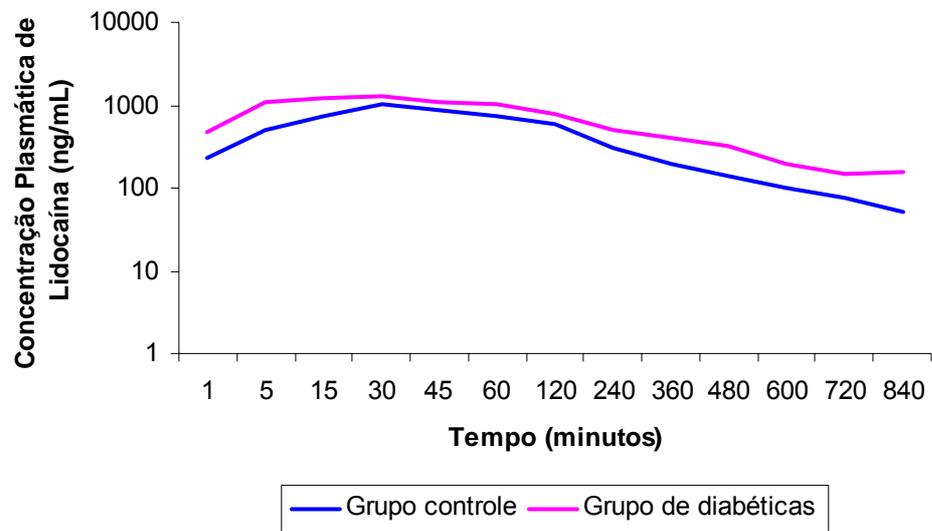
**Figura 6:** Gráfico das medianas e dos percentis 25 e 75 das concentrações plasmáticas de lidocaína e MEGX (ng/mL) em função do tempo (minutos) no grupo controle.

Escala logarítmica.



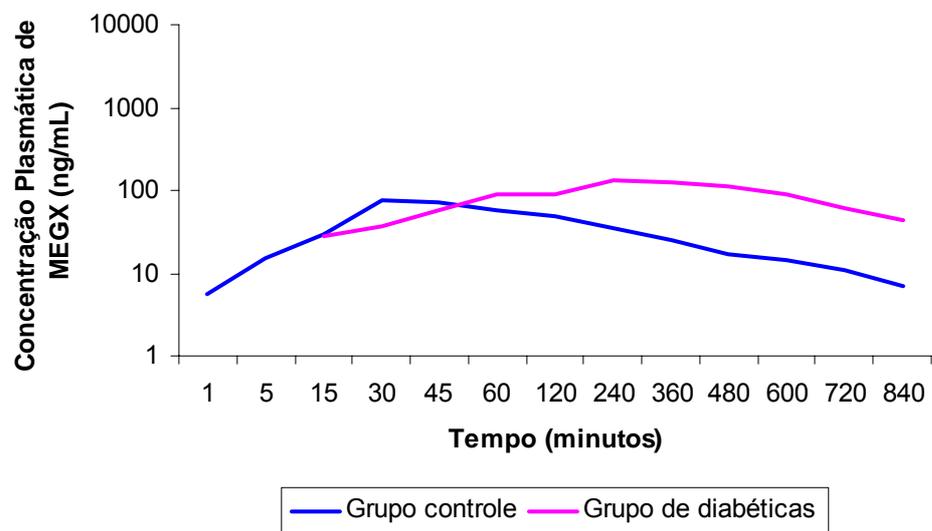
**Figura 7:** Gráfico das medianas e dos percentis 25 e 75 das concentrações plasmáticas de lidocaína e MEGX (ng/mL) em função do tempo (minutos) no grupo de diabéticas.

Escala logarítmica.



**Figura 8:** Gráfico comparativo das medianas das concentrações plasmáticas de lidocaína (ng/mL) em função do tempo (minutos) nos grupos controle e de diabéticas.

Escala logarítmica.



**Figura 9:** Gráfico comparativo das medianas das concentrações plasmáticas de MEGX (ng/mL) em função do tempo (minutos) nos grupos controle e de diabéticas.

Escala logarítmica.



**Tabela 13** - Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de lidocaína e MEGX (ng/mL) no plasma materno e razões lidocaína/MEGX nos tempos de 15 e 30 minutos.

	<b>Grupo Controle</b>	<b>Grupo Diabéticas</b>	<b><i>p</i></b>
	<b>Mediana</b>	<b>Mediana</b>	
	<b>(P25-P75)</b>	<b>(P25-P75)</b>	
<b>Lidocaína</b>	753,50	1216,68	0,02
<b>15 minutos (ng/mL)</b>	(562,20 – 1178,85)	(927,80 – 2028,14)	
<b>MEGX</b>	30,25	27,77	0,468
<b>15 minutos (ng/mL)</b>	(26,50 – 49,20)	(-- --)	
<b>Lidocaína/MEGX</b>	23,21	58,34	0,007
<b>15 minutos</b>	(17,28 – 35,96)	(-- --)	
<b>Lidocaína</b>	1034,55	1280,46	0,03
<b>30 minutos (ng/mL)</b>	(882,00 – 1275,15)	(1138,09 – 1968,74)	
<b>MEGX</b>	75,10	37,60	0,01
<b>30 minutos (ng/mL)</b>	(46,50 – 106,40)	(23,49 – 55,19)	
<b>Lidocaína/MEGX</b>	15,80	37,52	0,0002
<b>30 minutos</b>	(9,73 – 20,77)	(30,64 – 53,03)	

P25: Percentil 25    P75: Percentil 75

## 5.6 Farmacocinética da lidocaína e MEGX

Foram determinados os pontos nos gráficos de concentração de lidocaína e MEGX em plasma materno (ng/mL) *versus* o tempo (minutos) e traçadas as retas de eliminação ( $\beta$ ) para a lidocaína e de distribuição ( $\alpha$ ) e eliminação ( $\beta$ ) para o MEGX. Observou-se que a lidocaína apresentou modelo farmacocinético monocompartimental e o MEGX bicompartimental. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram:  $t_{1/2\alpha}$ ,  $\alpha$ ,  $t_{1/2\beta}$ ,  $\beta$ ,  $AUC^{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $Cl/f$  e  $Vd/f$  (tabelas 14 e 15). O grupo de diabéticas apresentou aumento da  $C_{max}$  e da  $AUC^{0-\infty}$  da lidocaína e redução do *clearance* aparente e do volume de distribuição aparente da mesma em

relação ao grupo controle. Os dados referentes ao MEGX mostraram aumento de  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , meia-vida de distribuição e da  $AUC^{0-\infty}$  no grupo 2 em relação ao grupo 1.

**Tabela 14** - Mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros farmacocinéticos calculados da lidocaína no plasma materno

Parâmetro	Unidade	Grupo Controle Mediana (P25-P75)	Grupo Diabéticas Mediana (P25-P75)	<i>p</i>
$C_{max}$	ng/mL	879,11 (779,59 – 1064,37)	1145,58 (977,57 – 1792,82)	0,002
$t_{1/2} \beta$	min	202,09 (168,12 – 236,49)	272,16 (199,90 – 297,59)	0,07
$\beta$	min <sup>-1</sup>	0,0034 (0,0029 - 0,0041)	0,0025 (0,0023 - 0,0034)	0,07
$AUC^{0-\infty}$	ng.min/mL	256013,50 (238371,40 – 308073,20)	455950,97 (333482,20 – 661126,90)	0,001
$Cl/f$	mL/min	781,43 (650,67 – 839,08)	438,86 (321,89 – 605,85)	0,001
$Cl/f/kg$	mL/min/kg	10,61 (9,19 – 12,82)	5,64 (3,98 - 6,96)	0,0002
$Vd/f$	mL	227931,71 (188744,80 – 256550,80)	174615,21 (112692,90 – 204686,80)	0,02
$Vd/f/kg$	mL/kg	3255,24 (2440,75 – 3934,54)	2188,30 (1490,20 – 2270,46)	0,0002

P25: Percentil 25      P75: Percentil 75

$C_{max}$ : Concentração plasmática máxima

$t_{1/2} \beta$ : Meia-vida de eliminação

$\beta$ : Constante de velocidade de eliminação

$AUC^{0-\infty}$ : Área sob curva da concentração plasmática *versus* tempo

$Cl/f$ : Clearance aparente

$Cl/f/kg$ : Clearance aparente por quilo de peso corporal

$Vd/f$ : Volume de distribuição aparente

$Vd/f/kg$ : Volume de distribuição aparente por quilo de peso corporal

**Tabela 15** - Mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros farmacocinéticos calculados de MEGX no plasma materno

Parâmetro	Unidade	Grupo Controle Mediana (P25-P75)	Grupo Diabéticas Mediana (P25-P75)	<i>p</i>
<b>C<sub>max</sub></b>	ng/mL	82,71 (54,04 – 92,15)	141,38 (107,65- 183,14)	0,001
<b>T<sub>max</sub></b>	min	44,71 (20,07- 55,74)	193,15 (178,78- 257,01)	0,0002
<b>t<sub>1/2</sub> α</b>	min	7,64 (3,15 – 10,02)	59,77 (38,38 – 94,22)	0,0002
<b>α</b>	min <sup>-1</sup>	0,097 (0,069 - 0,220)	0,012 (0,008 - 0,018)	0,0002
<b>t<sub>1/2</sub> β</b>	min	247,28 (217,65 – 348,04)	492,20 (244,64 – 925,04)	0,09
<b>β</b>	min <sup>-1</sup>	0,0028 (0,0021 - 0,0032)	0,0016 (0,0007 - 0,0030)	0,09
<b>AUC<sup>0-∞</sup></b>	ng.min/mL	29906,71 (21748,53 – 51483,36)	108229,19 (83143,72 – 270342,09)	0,0005

P25: Percentil 25      P75: Percentil 75

C<sub>max</sub>: Concentração plasmática máxima

T<sub>max</sub>: Tempo para atingir C<sub>max</sub>

t<sub>1/2</sub> α: Meia-vida de distribuição

α: Constante de velocidade de distribuição

t<sub>1/2</sub> β: Meia-vida de eliminação

β: Constante de velocidade de eliminação

AUC<sup>0-∞</sup>: Área sob curva da concentração plasmática *versus* tempo

### **5.7 Avaliação da transferência placentária, circulação, metabolismo e extração fetal**

Para a avaliação da taxa de transferência da lidocaína e do MEGX, foram determinadas no momento do parto as concentrações de lidocaína e MEGX no plasma materno de sangue periférico e de espaço intervilo e no plasma da veia do cordão umbilical. Então foram estabelecidas as relações entre os sítios vasculares maternos, placentários e fetais. Para a avaliação da taxa de metabolismo e extração fetal da lidocaína e do MEGX, foram determinadas as concentrações de lidocaína e MEGX no plasma da veia umbilical fetal e da artéria umbilical fetal no momento do parto e estabelecidas as relações entre as mesmas (Tabelas 16 e 17 e Figura 10).

A mediana do tempo de latência entre a administração da droga e o nascimento foi de 28,5 minutos no grupo 1 e de 28 minutos no grupo 2, sendo que no momento do parto as concentrações plasmáticas medianas maternas da lidocaína e do MEGX foram de 1034,55 ng/mL e 75,1 ng/mL no grupo controle, 1280,46 ng/mL e 37,60 ng/mL no grupo de DMG. As medianas das concentrações plasmáticas fetais de lidocaína e do MEGX foram de 653,1 ng/mL e 27,7 ng/mL, no grupo 1, e de 615,46 ng/mL e de 39,36 ng/mL no grupo 2. As relações feto / maternas medianas da lidocaína e do MEGX foram de 0,60 e 0,43, no grupo de gestantes normais e de 0,46 e 0,97, no grupo de gestantes diabéticas, respectivamente. As relações espaço intervilo / materna medianas da lidocaína e do MEGX foram de 1,01 e 0,64, no grupo de gestantes normais e de 0,88 e 0,90, no grupo de diabéticas, respectivamente.

Ressalta-se que o grupo de pacientes diabéticas apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle apenas no aumento da transferência transplacentária de MEGX (relações feto /materna e veia umbilical / espaço intervilo).

**Tabela 16** - Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de lidocaína (ng/mL) em plasma materno e em plasma arterial e venoso fetal de vasos umbilicais, plasma de espaço intervilo placentário, relação feto/materna, relação espaço intervilo / materna, relação artéria umbilical / veia umbilical e relação veia umbilical / espaço intervilo

Parâmetro	Unidade	Grupo Controle	Grupo Diabéticas	p
		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
<b>Latência</b>	min	28,50 (22,50 – 32,50)	28,00 (25,00 – 35,00)	0,79
<b>Concentração Materna</b>	ng/mL	1034,55 (882,00 – 1275,15)	1280,46 (1138,09 – 1968,74)	0,03
<b>Concentração em VU</b>	ng/mL	653,10 (283,10 – 726,85)	615,46 (465,42 – 769,26)	0,87
<b>Concentração em AU</b>	ng/mL	445,60 (313,70 – 591,10)	527,75 (435,85 – 664,65)	0,21
<b>Concentração em EIVP</b>	ng/mL	1079,90 (795,90 – 1328,65)	1411,41 (965,37 – 1587,33)	0,07
<b>Relação F / M (VU / M)</b>	--	0,60 (0,31 - 0,69)	0,46 (0,29 - 0,63)	0,36
<b>Relação artéria/veia</b>	--	0,77 (0,58 – 1,23)	0,91 (0,71 – 1,09)	0,63
<b>Relação V / EIVP</b>	--	0,53 (0,39 – 0,74)	0,51 (0,36 – 0,57)	0,56
<b>Relação EIVP / M</b>	--	1,01 (0,65 – 1,27)	0,88 (0,70 – 1,23)	0,79

P25: Percentil 25      P75: Percentil 75

AU: artéria umbilical

VU: veia umbilical

EIVP: espaço intervilo placentário

Relação V / EIVP: Relação Veia / Espaço Intervilo

Relação F/M (VU / M): Relação Feto / Materna (veia umbilical / materno periférico)

Relação EIVP / M: Relação Espaço Intervilo / Materna

**Tabela 17** - Mediana e percentis 25 e 75 das concentrações de MEGX (ng/mL) em plasma materno e em plasma arterial e venoso fetal de vasos umbilicais, plasma de espaço intervilo placentário, relação feto/materna, relação espaço intervilo / materna, relação artéria umbilical / veia umbilical e relação veia umbilical / espaço intervilo

Parâmetro	Unidade	Grupo Controle	Grupo Diabéticas	<i>p</i>
		Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
<b>Latência</b>	min	28,50 (22,50 – 32,50)	28,00 (25,00 - 35,00)	0,79
<b>Concentração Materna</b>	ng/mL	75,10 (46,50 - 106,40)	37,60 (23,49 - 55,19)	0,01
<b>Concentração em VU</b>	ng/mL	27,70 (17,15 – 47,45)	39,36 (23,06 – 54,37)	0,36
<b>Concentração em AU</b>	ng/mL	49,45 (18,00 - 104,10)	33,94 (17,11 – 55,90)	0,42
<b>Concentração em EIP</b>	ng/mL	65,00 (29,65 – 75,80)	37,30 (29,19 – 61,49)	0,42
<b>Relação F / M (VU / M)</b>	--	0,43 (0,20 - 0,53)	0,97 (0,59 - 1,79)	0,004
<b>Relação artéria/veia</b>	--	1,09 (0,63 – 4,71)	0,99 (0,62 – 1,24)	0,63
<b>Relação V / EIVP</b>	--	0,55 (0,36 – 0,73)	0,78 (0,69 - 1,36)	0,02
<b>Relação EIVP / M</b>	--	0,64 (0,45 – 1,30)	0,90 (0,66 – 2,35)	0,26

P25: Percentil 25      P75: Percentil 75

AU: artéria umbilical

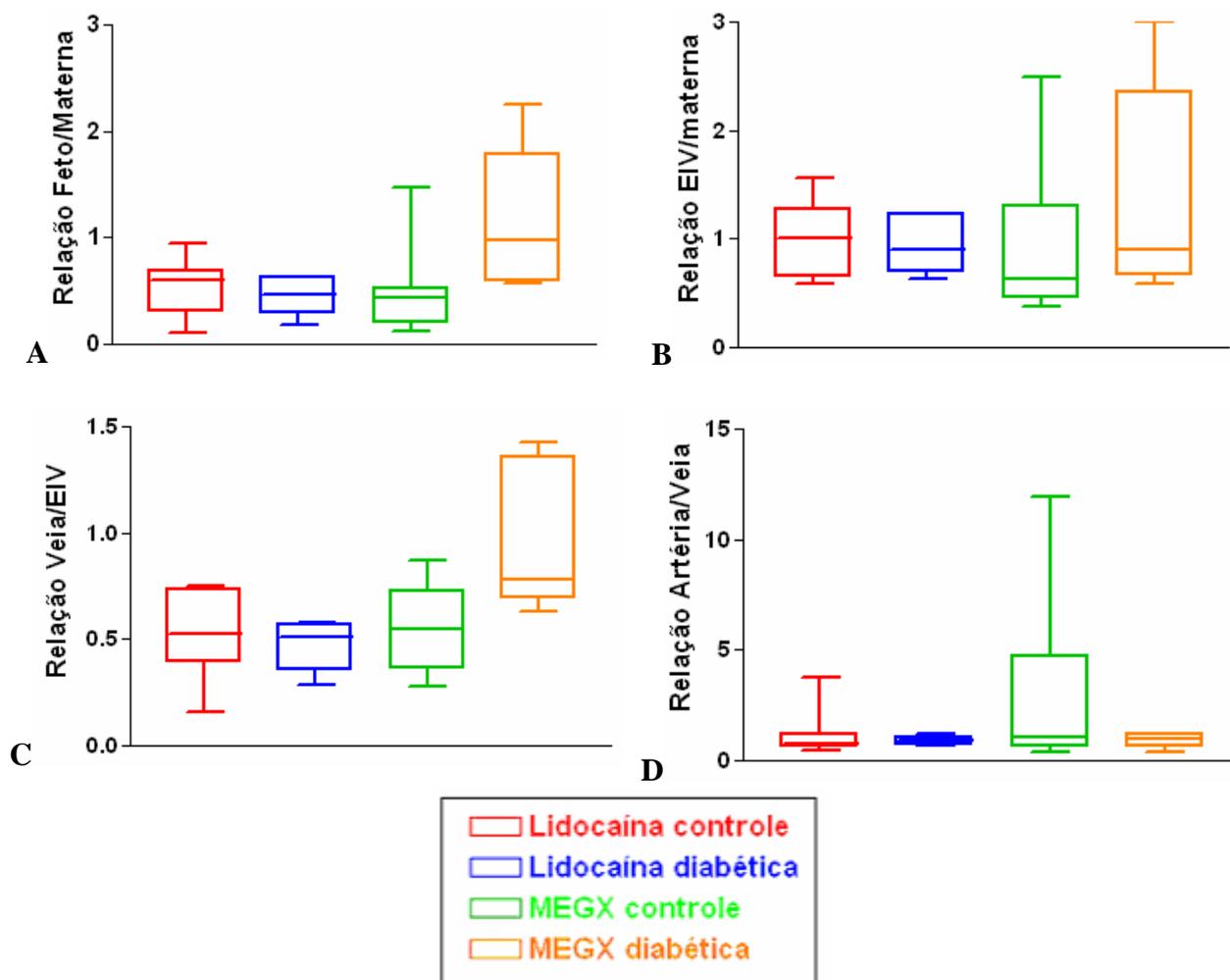
VU: veia umbilical

EIVP: espaço intervilo placentário

Relação V / EIVP: Relação Veia / Espaço Intervilo

Relação F/M (VU / M): Relação Feto / Materna (veia umbilical / materno periférico)

Relação EIVP / M: Relação Espaço Intervilo / Materna



**Figura 10:** Representação gráfica comparativa das medianas, dos percentis 25 e 75 e dos valores mínimos e máximos das (A) taxas de transferência transplacentária (relação veia umbilical / sangue materno periférico), (B) relações espaço intervilloso / sangue materno periférico, (C) relações veia umbilical / espaço intervilloso, (D) relações artéria umbilical / veia umbilical de lidocaína e de MEGX nos grupos controle e de diabéticas.

## *6 Discussão*

---



## 6.1 Características da amostra

A pesquisa apresentou casuística considerada adequada para estudo farmacocinético em gestantes (ALA-KOKKO et al, 1998; DOWNING et al., 1997; DUARTE et al., 2007; MOISÉS et al., 2005). O número de pacientes incluídas não foi considerado uma limitação para a análise realizada, já que o poder do teste da variável principal foi acima de 80% (poder do teste entre 85 e 90% pelo *Software* GraphPad StatMate 3®).

Os grupos de pacientes incluídos no presente estudo, representados por parturientes com gravidez a termo, apresentaram diferenças em relação aos dados de idade materna, peso e índice de massa corporal (IMC). O grupo de diabéticas constituiu-se de pacientes com idade superior ao grupo controle, apresentando peso e IMC também acima dos encontrados no grupo controle, características geralmente observadas em pacientes portadoras de DMG.

A idade não influencia na atividade do sistema enzimático responsável pelo metabolismo da lidocaína (KLEINBLOESEM et al., 1984). Portanto, considerou-se que a diferença observada nas faixas etárias não influenciou nos dados do presente estudo. Os dados antropométricos podem influenciar sobre a farmacocinética de drogas (HODGKINSON; HUSAIN, 1980). Contudo, as pacientes avaliadas apresentaram essas características dentro de padrões que podem ser aceitáveis durante a gravidez. Além disso, a droga utilizada apresenta biodisponibilidade elevada, passando rapidamente para a corrente sanguínea a partir de sua via de administração, sendo então distribuída e redistribuída rapidamente a partir de músculos estriados e tecido adiposo (SWEETMAN, 2002). Além disso, Braid e Scott (1966), demonstraram uma pobre correlação entre a concentração venosa máxima de lidocaína e o índice de massa corporal em população não-gestante. Portanto, considera-se que a diferença de peso entre os grupos não afetou diretamente os dados obtidos, minimizando a probabilidade de dúvidas em relação aos mesmos e a responsabilidade sobre possíveis

---

diferenças nos dados farmacocinéticos e de transferência transplacentária de drogas entre os grupos.

As pacientes receberam assistência pré-natal adequada nos dois grupos, com exames laboratoriais dentro dos padrões de normalidade, excetuando-se pela avaliação do metabolismo de carboidratos, com alteração nos testes de tolerância à glicose, critério diagnóstico do DMG no segundo grupo, foco deste trabalho.

Quanto à paridade das gestantes deste estudo, houve predomínio de multigestas, já que a via de parto abdominal (cesárea) foi abordada como critério de inclusão da pesquisa, sendo que a indicação de resolução da gravidez por esta via foi predominantemente devido à iteratividade, já que as pacientes selecionadas eram as que apresentavam indicação eletiva para o procedimento.

Com relação à análise da farmacocinética da lidocaína e do MEGX, vale ressaltar que aproximadamente 66% da lidocaína total está ligada a proteínas plasmáticas carreadoras, sendo que esta ligação depende da concentração da droga no sangue e da concentração de proteínas plasmáticas, inclusive da  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida. (SWEETMAN, 2002).

Deve-se lembrar também que o fígado é o principal sítio de biotransformação da lidocaína, onde a mesma é metabolizada, através de desetilação, que é dependente do sistema enzimático CYP (principalmente CYP3A4 e CYP1A2), em monoetilglicinaxilidida (MEGX), permanecendo cerca de 10% na forma original (BARGETZI et al., 1989; SOTANIEMI et al., 1995; WANG et al., 2000). O metabólito primário supracitado também sofre metabolização hepática em formas inativas secundárias, estando esse processo sobre a ação do mesmo sistema enzimático.

A lidocaína e seus metabólitos são componentes de média a alta razão de extração hepática (0,6 a 0,8), com *clearance* sendo influenciado por alterações na função hepática ou variações no fluxo sanguíneo deste órgão (ISOHANNI et al., 1998). Esse, no entanto não é

---

influenciado por alterações na função renal, já que aproximadamente 90% da lidocaína administrada é excretada na forma de metabólitos e menos que 10% é excretada inalterada via renal. Na ocorrência de deterioração na função desse órgão, pode-se observar acúmulo dos metabólitos ativos, podendo prolongar efeito clínico (ORLANDO et al., 2003; SWEETMAN, 2002).

Com base nesses dados e no metabolismo global da lidocaína e do MEGX, no intuito de detectar possíveis fatores que interferissem no mesmo, foi realizada a avaliação funcional renal, hepática e endócrina e a verificação dos níveis séricos de proteínas totais,  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida e albumina nas pacientes deste estudo. A análise laboratorial demonstrou normalidade dos órgãos/sistemas avaliados, à exceção da hipoproteinemia e hipoalbuminemia “fisiológicas da gravidez”, mais significativas no grupo controle que no de diabéticas, consideradas como evento decorrente da hemodiluição que ocorre no período gravídico. Poderia ser inferido que a hipoalbuminemia da gravidez ocasionaria um aumento da fração livre da droga. Porém, como a lidocaína é uma droga com característica de alta razão de extração hepática, seu *clearance* é sensível a mudanças no fluxo sanguíneo hepático, sendo menos sensível a alterações de níveis de proteínas plasmáticas carreadoras (DEAN; STOCK; PATTERSON, 1980). Portanto, as diferenças nas alterações das taxas protéicas plasmáticas observadas nas gestantes do estudo não interferem de maneira significativa na análise farmacocinética da lidocaína.

Outra exceção observada em relação à avaliação laboratorial realizada foi em relação aos níveis de fosfatase alcalina, que se mostraram acima dos valores considerados normais para o período não-gestacional. Deve-se lembrar que a placenta também é um sítio de produção de fosfatase alcalina, além do fígado, intestino, rins e ossos. Portanto, durante o período gestacional, existe um sítio extra de produção dessa enzima, explicando os achados laboratoriais observados no estudo. A fosfatase de origem hepática apresenta-se aumentada

---

em situações de obstrução do trato biliar, congestão hepática passiva ou lesão hepática, circunstâncias que podem ser afastadas pela não-alteração dos outros parâmetros da função hepática e avaliação de enzimas canaliculares nos grupos estudados (PINCUS; SCHAFFNER, 1999).

Durante os períodos de coleta de sangue materno para as dosagens de lidocaína e MEGX, foram monitorados parâmetros cardiovasculares maternos. Apesar de ser observada diferença estatística entre os grupos estudados, as medianas de pressão arterial e de frequência cardíaca de ambos, durante os períodos de coleta das amostras sanguíneas, demonstraram estabilidade hemodinâmica materna, o que afasta a possibilidade da influência de variações hemodinâmicas sobre o metabolismo do fármaco nos grupos da pesquisa. Sabe-se que concentrações excessivas da droga na circulação sanguínea podem causar arritmia cardíaca, alterações na resistência vascular periférica e queda nos valores da pressão arterial média. Porém, quando as doses de lidocaína não são excedidas, o que normalmente se observa é hipotensão leve ou moderada (SAWYER; VON SCHROEDER, 2002). Em 1997, Downing et al. avaliaram os parâmetros hemodinâmicos de pressão arterial e frequência cardíaca, após anestesia peridural com lidocaína e bupivacaína para realização de parto cesárea, não encontrando hipotensão e/ou taquicardia no grupo com uso da lidocaína (dose de 6mg/kg), nos 60 minutos de avaliação após o procedimento anestésico.

## **6.2 Limites de confiança do método**

Para a avaliação da farmacocinética e a análise da distribuição transplacentária de lidocaína e MEGX, necessita-se de método analítico com capacidade de discriminação do fármaco nas amostras de plasma, com elevados graus de sensibilidade, precisão e exatidão. Esses requisitos necessários foram cumpridos nos ensaios realizados.

Vale ressaltar que a lidocaína e o metabólito MEGX foram separados dos constituintes endógenos do plasma através de identificação de picos simétricos em coluna de fase reversa Lichrospher® 60 RP-Select B, com tempos de retenção de 10,8 e 6,8 min., respectivamente. A análise de alíquotas de plasma branco coletado de diferentes voluntários sadios não evidenciou interferência de componentes endógenos.

As recuperações da lidocaína e metabólito MEGX adicionados em plasma, foram avaliadas por meio da comparação das áreas dos picos, obtidas após a extração do plasma, com as áreas dos picos, obtidas após a injeção direta da solução-padrão, sendo respectivamente de 100% e 73%, e consideradas precisas e independentes das concentrações. A extração do MEGX em meio básico com hexano, diclorometano (82:18, v/v), resultou em recuperação similar à descrita por Laroche et al., (1998), empregando procedimento de extração em fase sólida, em colunas CN e eluição em metanol.

Os coeficientes de variação obtidos no estudo da precisão intra e interensaios para concentrações altas e baixas de lidocaína (0,4 e 2,8µg/ml) e MEGX (8,0 e 45,0ng/ml) foram inferiores a 10%, assegurando a precisão dos resultados e preenchendo adequadamente os critérios para aplicação do método em estudos clínicos do metabolismo oxidativo e de farmacocinética de drogas. As mesmas concentrações plasmáticas obtidas com desvios inferiores a 15% dos valores reais permitem inferir que o método foi exato.

No estudo da seletividade do método foram avaliados diferentes fármacos possivelmente administrados durante o período de coleta de amostras para o estudo, não sendo observados interferentes na dosagem de lidocaína e MEGX. Sendo possível diferenciar os picos nos cromatogramas referentes a outras drogas utilizadas concomitantemente à lidocaína durante a fase de coleta das amostras para o estudo, não interferindo nos picos referentes à lidocaína e ao MEGX, garantindo assim a determinação exata de suas concentrações plasmáticas.

### **6.3 Influência do diabetes *mellitus* gestacional nos parâmetros farmacocinéticos da lidocaína e do MEGX**

Existem poucos relatos na literatura sobre a farmacocinética completa da lidocaína e MEGX, quando administrada via epidural, tornando-se escassos os dados referentes a esse assunto em populações de gestantes. Não existem dados na literatura referentes à farmacocinética da lidocaína e MEGX em gestantes diabéticas, caracterizando como originais todos os parâmetros relacionados a essa análise apresentados na presente pesquisa.

O espaço peridural é virtual, com pressão negativa, preenchido com tecido gorduroso, tecido conjuntivo frouxo, plexo venoso vertebral interno, artérias, vasos linfáticos e nervos segmentares que formarão os nervos espinhais. As veias do espaço peridural são desprovidas de válvulas e provenientes do plexo pélvico, desembocando nas veias ázigos superiores. A droga injetada no espaço peridural tem como destino os possíveis locais de ação: troncos nervosos paravertebrais, gânglios das raízes dorsais, raízes espinhais dorsais e ventrais e medula espinhal. As granulações da aracnóide fazem protusão, através da dura-máter, para o interior do espaço peridural, na região dos manguitos das raízes nervosas, junto aos gânglios das raízes dorsais. Essas protusões parecem constituir a via preferencial de passagem do anestésico local do espaço peridural para o líquido cefalorraquidiano. Os anestésicos podem ainda se fixar nos tecidos, passar pelas fenestras paravertebrais e serem absorvidos pelos capilares sanguíneos e linfáticos (BERNARDS, 2001). Essas características anatômicas proporcionam uma rica vascularização do espaço epidural, permitindo que a administração de lidocaína por essa via apresente absorção rápida e detecção plasmática do fármaco já na primeira coleta sanguínea (1 minuto), com níveis medianos circulantes de 227,75 ng/mL e 460 ng/mL, nos grupos controle e diabéticas, respectivamente, indicando a rápida absorção do fármaco para a corrente sanguínea.

Os gráficos individuais de concentração plasmática da lidocaína em função do tempo foram determinados, resultando em análise monocompartimental. As curvas de concentração plasmática da lidocaína *versus* o tempo não demonstraram a fase de absorção sistêmica do fármaco, provavelmente devido às suas características físico-químicas que proporcionam elevada capacidade de atravessar as membranas celulares das paredes dos vasos sanguíneos presentes no plexo vascular epidural. Essa capacidade absorptiva é proporcionada pelo aumento da pressão no espaço peridural e liquórico, determinado pela dificuldade de retorno venoso durante a fase final da gravidez. Aduzindo, o fato de que utilizar anestésicos sem vasoconstrictores também auxilia nesse mecanismo. Assim, observou-se um curto período de tempo de absorção a partir do espaço epidural para o plasma e equilíbrio entre os mesmos.

Na presente pesquisa, não foi possível determinar a  $t_{1/2 \alpha}$  da lidocaína, que representa a meia-vida de distribuição da droga, pois, como já citado, o modelo apresentado para esse fármaco não demonstrou a referida fase.

A mediana da  $C_{max}$  no atual estudo foi de 0,88 e 1,15  $\mu\text{g/mL}$ , no grupo controle e diabéticas, respectivamente. Essas concentrações não atingiram níveis terapêuticos sistêmicos e são consideradas seguras em termos de toxicidade, porém, desempenharam seus efeitos clínicos anestésicos no bloqueio regional, através da estabilização da membrana neuronal por inibição dos fluxos iônicos necessários para condução dos impulsos das fibras de sensibilidade dolorosa (WILD SMITH; STRICHARTZ, 1984). Em população não-gestante é considerada como dose terapêutica para efeitos sistêmicos a concentração plasmática de 1,5 a 6  $\mu\text{g/mL}$  e como dose tóxica ocasionalmente de 6 a 10  $\mu\text{g/mL}$  e freqüentemente  $> 10 \mu\text{g/mL}$  (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2001). Em 1986, Ramanathan et al. encontraram  $C_{max}$  de 2,8  $\mu\text{g/mL}$  em gestantes normais, utilizando 400mg da lidocaína em anestesia peridural. Em estudo com gestantes a termo, sem doenças de base, submetidas a parto cesárea após anestesia peridural, utilizando-se lidocaína a 2% (5mL) em 10 pacientes, na dose média de 6,1mg/Kg

(420mg), observou-se Tmax médio de 31 minutos e Cmax de 6,4 µg/mL. O Cmax da lidocaína atingiu valores com potencial freqüentemente tóxico em duas pacientes, porém sem repercussões maternas ou fetais, demonstrando sua segurança de uso em obstetria (DOWING et al., 1997). Em estudo de 23 gestantes normais a termo, submetidas a parto via vaginal sob bloqueio anestésico perineal com lidocaína, Cavalli et al. (2004) reportaram concentração máxima de 3,22 µg/mL aos 15 minutos. Os autores concluíram que a lidocaína administrada pela via perineal apresentou um Tmax de 15 minutos, significativamente menor do que quando a droga é administrada via epidural, revelando que o tempo entre a administração e a ocorrência do efeito analgésico é mais curto pela via estudada. Essas diferenças em relação aos dados anteriormente reportados são devidos ao fato de que a Cmax depende diretamente da dose administrada, volume de distribuição ( $C_{max} = \text{dose} / V_d$ ) e via de administração.

A área sob a curva ( $AUC^{0-\infty}$ ) determina a relação da concentração plasmática do fármaco em função do tempo. Em revisão de literatura sobre farmacocinética de drogas na gravidez, Little (1999), conclui que existe uma tendência de redução da  $AUC^{0-\infty}$  nessa circunstância, porém, poucos dados são reportados. A mediana da  $AUC^{0-\infty}$  no presente estudo foi de 256,01 e 455,95 µg.min/mL, no grupo controle e diabéticas, respectivamente, com a aplicação de 200 mg de lidocaína via epidural. Avaliando relatos da literatura, encontra-se descrição de área sob a curva de 840 µg.min/mL em trabalho com administração por via peridural, com dose média de 420mg de lidocaína (RAMANATHAN et al., 1986) e de 460,2 µg/min.mL em estudo com administração de 400 mg de lidocaína via bloqueio perineal para parto via vaginal (CAVALLI et al., 2004). As diferenças entre os dados reportados na literatura e os encontrados no grupo controle do presente estudo podem ser explicados pela diferença de dose e/ou via de administração, variáveis que influenciam diretamente na biodisponibilidade da droga.



O volume de distribuição (Vd/f) e o *clearance* (Cl/f) são parâmetros farmacocinéticos dependentes da dose administrada do fármaco e da biodisponibilidade da lidocaína, que, por sua vez, é dependente da via de administração. A biodisponibilidade corresponde à fração da dose que atinge a circulação sistêmica de forma inalterada.

Os parâmetros Vd/f e Cl/f também sofrem alteração em função das modificações gravídicas durante a gravidez. O Vd/f de algumas drogas pode estar aumentado em até 50% durante a gravidez, como resultado da expansão do volume plasmático e pela presença de um novo compartimento representado pelo feto e seus anexos. A média do aumento do volume de líquido corporal é de 8 L, sendo 60% desses distribuídos para placenta, feto e líquido amniótico e 40% para os tecidos maternos (LOEBSTEIN; LALKIN; KOREN, 1997). Na avaliação do Cl/f, deve-se lembrar que a gravidez promove indução enzimática, secundária à ação da progesterona e que ocorre aumento da eliminação renal da droga em função do aumento do fluxo plasmático renal (25 a 50%) e do aumento da taxa de filtração glomerular (50%).

A mediana do Vd/f da lidocaína foi de 227,93 e 174,62 L em pacientes normais e diabéticas, respectivamente. Quando corrigido pelo peso corporal, o parâmetro Vd/f apresentou mediana de 3,26 e 2,19 L/kg, respectivamente. Em não-gestantes, o valor referencial para Vd/f é de  $1,1 \pm 0,4$  L/Kg (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2001). Em 1997, Dowing et al. reportaram Vd/f de 0,98 L/Kg em administração via epidural de lidocaína na dose de 420mg, em gestantes normais para a realização de parto cesárea. Quando administrada por via endovenosa, em estudo com pacientes em tratamento de arritmia cardíaca, obteve-se Vd/f de 1,1 L/Kg (NATTEL; GAGNE; PINEAU, 1987). Por sua vez, quando administrada via perineal em gestantes normais, a lidocaína apresentou volume de distribuição de 3,1 L/kg (CAVALLI et al., 2004).

A mediana dos valores de Cl/f da lidocaína foi de 781,43 e 438,86 mL/min nas gestantes normais e diabéticas, respectivamente, e de 10,61 e 5,64 mL/min/kg, respectivamente, quando corrigidos pelo peso corporal. Observando-se os gráficos de concentrações plasmáticas *versus* o tempo, nota-se um desvio da curva de MEGX para a direita no grupo de diabéticas em relação às normais. Complementando esta análise, os dados de razões de concentrações plasmáticas de lidocaína em relação ao MEGX (razão lidocaína/MEGX), avaliadas em 15 e 30 minutos após a administração de lidocaína, foram significativamente maiores nas pacientes diabéticas em relação às normais (58,34 *versus* 23,21 em 15 minutos e 37,52 *versus* 15,80 em 30 minutos), sugerindo que o DMG inibe a metabolização da lidocaína em MEGX, justificando a redução no clearance aparente da lidocaína. Esses dados são corroborados por Marques et al. (2002) que, em estudo com pacientes não-gestantes diabéticos e hipertensos em relação aos não-diabéticos, reportaram razão lidocaína/MEGX de 56,30 *versus* 28,25 em 15 minutos e 20,60 *versus* 10,80 em 30 minutos.

Em pacientes não-gestantes, o padrão de normalidade para o *clearance* é de  $9,2 \pm 2.4$  mL/min.Kg (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2001). Em 1997, Dowing et al. encontraram Cl/f de 6,1 mL/min/Kg após administração epidural de lidocaína em gestantes normais. Para Nattel, Gagne e Pineau (1987), o Cl/f foi de 9,2 mL/min/Kg quando a administração da droga foi pela via endovenosa em não-gestantes. Por sua vez, Cavalli et al., (2004) obtiveram *clearance* de 12,2 mL/min/Kg na administração via perineal em população de gestantes normais.

A meia-vida de eliminação da lidocaína é representada pelo  $t_{1/2 \beta}$ , que também pode ser obtido pela fórmula  $0,693 \times Vd/f / Cl/f$ . Portanto, a distribuição e eliminação da lidocaína também são indiretamente dependentes da biodisponibilidade da droga e da via de administração. No presente estudo, avaliando a  $t_{1/2 \beta}$  da lidocaína, que representa a meia-vida

de eliminação da droga, encontrou-se como valor mediano 202,09 minutos para o grupo controle e 272,16 minutos para as diabéticas, valores acima aos reportados na literatura em população não-gestante que é de 1,8 horas  $\pm$  0,4 h (108 minutos  $\pm$  24 minutos) para infusões endovenosas únicas (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2001). Utilizando-se a mesma via do presente estudo, Ramanathan et al., (1986), encontraram no grupo de gestantes sem doenças de base uma meia vida de eliminação de 180 minutos. Posteriormente, Dowing et al., (1997), também por via de administração peridural, relataram 113,9 minutos para a  $t_{1/2} \beta$ . Para administração via perineal em gestantes normais, os valores reportados são de 180,0 minutos (CAVALLI et al., 2004). Em população adulta não-gestante, Nattel, Gagne e Pineau (1987), encontraram  $t_{1/2} \beta$  de  $108 \pm 24$ min, quando via de administração foi endovenosa. Essa diferença entre população gestante e não-gestante é esperada, já que durante a gravidez ocorre aumento da distribuição e da eliminação dos fármacos e, conseqüentemente, aumento da meia vida de eliminação para a maioria da drogas (LITTLE, 1999).

Em relação ao MEGX, o modelo de análise foi bicompartimental, tendo sido possível demonstrar, através das curvas de concentração plasmática *versus* o tempo, a fase de formação do metabólito após a administração epidural da lidocaína e passagem dessa para a circulação sanguínea periférica. Os parâmetros analisados foram  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2} \alpha$ ,  $t_{1/2} \beta$  e  $AUC^{0-\infty}$ , cujos resultados para os grupos controle e diabéticas foram: 82,71 e 141,38 ng/mL; 44,71 e 193,15 min; 7,64 e 59,77 min, 247,28 e 492,20 min, 29,91 e 10,82  $\mu$ g.min/ml, respectivamente, com diferença estatística entre pacientes normais e pacientes diabéticas, exceto na meia-vida de eliminação. Administrando lidocaína via perineal em gestantes normais, Cavalli et al. (2004) reportaram os seguintes resultados em relação ao MEGX: concentrações máximas de 229,0 ng/mL,  $t_{1/2} \alpha$  240minutos, área sob a curva 82,4  $\mu$ g/min.mL.

As curvas de concentração *versus* o tempo do MEGX apresentaram um deslocamento das mesmas para a direita no grupo diabético em relação ao grupo controle. A  $C_{max}$  e  $AUC^{0-$

∞ apresentaram resultados inferiores à análise da lidocaína por se tratar de um metabólito deste fármaco, sendo esse eliminado por via renal. Por outro lado, a meia vida de eliminação ( $t_{1/2}$  β) apresentou valores superiores. Esses dados sugerem que o metabolismo da lidocaína em MEGX sofre influência do DMG, bloqueando parcialmente a biotransformação do fármaco original. Por outro lado, ocorre também acúmulo do MEGX no grupo de diabéticas em relação ao grupo controle, sugerindo também uma inibição da biotransformação do mesmo em formas secundárias.

Analisando-se os dados conjuntamente, observa-se importante influência do DMG sobre a farmacocinética da lidocaína. Para o entendimento dessa atuação, deve-se lembrar que durante a gravidez, o metabolismo hepático das drogas pode estar aumentado, diminuído ou permanecer inalterado, dependendo da droga e de sua via de metabolização, alterando assim o *clearance* da droga avaliada. O sistema enzimático do citocromo P450 (CYP), que compreende uma superfamília multi-gênica de enzimas, é subdividido em três famílias principais de isoenzimas (CYP1, CYP2 e CYP3).

A isoenzima CYP3A4 foi primariamente descrita como responsável pela desetilação e tendo pequena ação sobre a 3-hidroxilação hepática de aproximadamente 90% da lidocaína, resultando na formação do MEGX (BARGETZI et al., 1989; SOTANIEMI et al., 1995). Em estudo *in vitro*, Wang et al. (2000) determinaram que CYP1A2 é a principal isoforma envolvida no processo metabólico de desetilação da lidocaína, quando essa encontra-se em baixas concentrações (5 μM correspondente à menor concentração plasmática terapêutica), havendo hidroxilação da mesma, independentemente de suas concentrações. Em elevadas concentrações de lidocaína, CYP1A2 e CYP3A4 parecem desempenhar papéis semelhantes na desetilação da droga. Esses autores relataram também que a isoforma CYP2C9 também pode catalizar a N-desetilação da lidocaína, porém, seu papel parece ser insignificante.

---

A atividade da CYP3A4 pode ser alterada por fatores endógenos, como alterações hepáticas e doenças metabólicas, como DM, ou por fatores exógenos, como administração de drogas. Sua atividade metabólica é induzida *in vivo* por corticosteróides (dexametasona), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e antimicrobianos (rifampicina) e pode ser inibida pela claritromicina, eritromicina, troleandomicina, gestodeno, ritonavir, fluvoxamina (KIVISTO; KROEMER, 1997; WILDT et al., 1999). Esses fármacos não foram administrados nas pacientes incluídas na pesquisa, evitando-se influência dos mesmos na farmacocinética da lidocaína e do MEGX e alterações dos resultados obtidos.

Estudos clínicos e experimentais têm mostrado que o DM pode resultar em alterações na atividade de diversas enzimas, dentre as quais do sistema citocromo P450 (CYP), provocando modificações na expressão de suas isoformas, suprimindo-as ou ativando-as com conseqüentes mudanças no metabolismo de fármacos dependentes da função deste sistema (SCHENKMAN, 1991; CHENG; MORGAN, 2001; MARQUES et al., 2002).

Pesquisas experimentais confirmaram a influência do DM induzido em ratos determinando a supressão da expressão de diversas isoformas do sistema CYP, através da atuação do glucagon e de seu segundo mensageiro AMP-cíclico na “*down-regulation*” dessas enzimas (IBER et al., 2001). Postula-se que a insulina determine efeito contrário em relação à regulação dessas isoenzimas, normalizando suas ações suprimidas ou estimuladas pelo diabetes descompensado ou pela ação do glucagon (SHIMOJO, 1994; WOODCROFT; NOVAK, 1999-a; WOODCROFT; NOVAK, 1999-b).

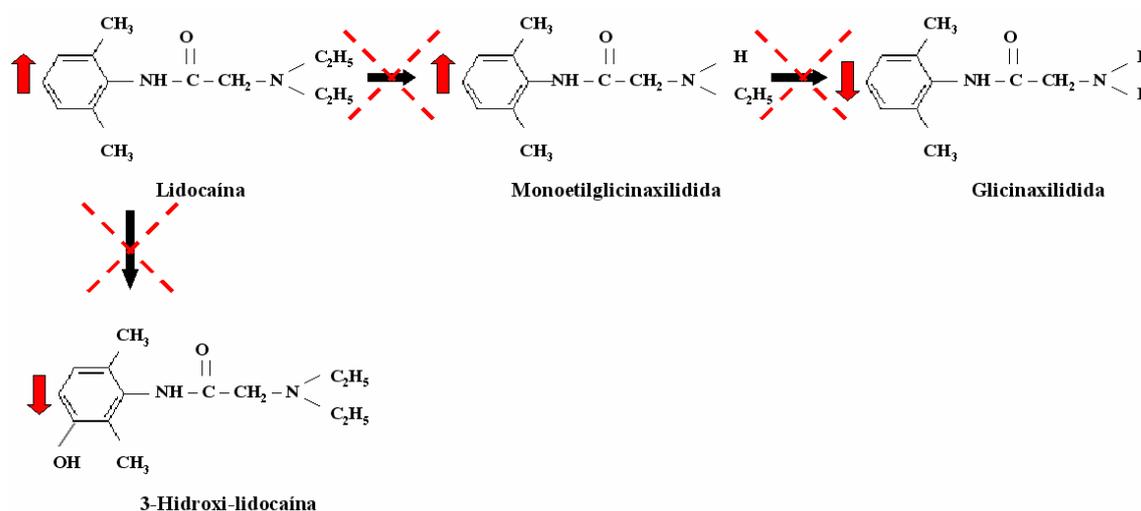
Tem sido relatado o efeito desta doença sobre o metabolismo enantiosseletivo das drogas quirais disponíveis para uso na prática clínica como misturas racêmicas. Em estudo com pacientes não-gestantes hipertensos e diabéticos Tipo 2, Marques et al., (2002) investigaram a influência do DM Tipo 2 sobre o metabolismo enantiosseletivo e na disposição cinética da nisoldipina. Os autores utilizaram a lidocaína como fármaco marcador da atividade

*in vivo* do CYP3A4 / CYP1A2. Os dados encontrados sugerem que o diabetes inibe o sistema enzimático CYP3A4 / CYP1A2 com conseqüente redução do *clearance* de ambos os enantiômeros.

Os dados encontrados no presente estudo demonstram uma área sob a curva de concentração plasmática em relação ao tempo (AUC), que corresponde à concentração plasmática total da droga em todo o período de análise, maior no grupo de diabéticas em relação às gestantes normais em relação tanto em relação à lidocaína quanto ao MEGX (aumento de 78,10% e 261,85%, respectivamente).

Aplicando-se os conhecimentos referentes ao metabolismo da lidocaína disponíveis na literatura anteriormente descritos, sugere-se que a metabolização da lidocaína em MEGX está parcialmente inibida por influência do DMG sobre seu sistema enzimático, determinando queda do *clearance* da droga no segundo grupo (*clearance* de 10,61 nas pacientes normais e 5,64 mL/min/Kg nas diabéticas). Os dados da presente pesquisa sugerem que, possivelmente, possa ter ocorrido inibição também da hidroxilação da lidocaína em 3-hidroxi-lidocaína, processo dependente da CYP1A2 (WANG et al., 2000), com conseqüente acúmulo da lidocaína no grupo de diabéticas, havendo maior oferta de substrato para a via de desetilação em MEGX. Outro ponto a ser levantado é que a formação de outros metabólitos a partir do MEGX (não avaliados no presente estudo), processo também regulado pelo sistema enzimático CYP, também tenha sido inibido pelo DMG, causando assim o acúmulo do MEGX nessas pacientes (Figura 11).

Considerando que a lidocaína é sabidamente reconhecida como um fármaco marcador da atividade do CYP3A4 / CYP1A2 e que o presente estudo mostra inibição *in vivo* dessas isoformas, é provável que outros substratos dependentes das mesmas sejam também acumulados em pacientes portadores de DMG.



**Figura 11:** Influência do diabetes *mellitus* gestacional sobre o metabolismo da lidocaína e de seu principal metabólito ativo (MEGX) em humanos. As setas vermelhas indicam o aumento ou redução da concentração plasmática do fármaco e de seus metabólitos.

#### 6.4 Influência do diabetes *mellitus* gestacional na transferência transplacentária da lidocaína e do MEGX

Para a avaliação da taxa de transferência da lidocaína, foram avaliados fatores placentários e fetais que pudessem interferir sobre a mesma. O peso placentário foi homogêneo dentro dos grupos estudados, não sendo observadas alterações macroscópicas significativas, que pudessem alterar o transporte de drogas. A idade gestacional poderia afetar a razão de transferência de drogas ao feto, já que a espessura do epitélio trofoblástico decresce com o evoluir da gravidez (SANTOS; O'GORMAN; FINSTER, 2001), porém o efeito dessa variável foi controlado, já que todas as pacientes do estudo apresentavam gestações de termo.

A biotransformação de drogas anestésicas pela placenta também poderia diminuir a taxa de transferência desses agentes para o feto. Contudo, de acordo com Santos, O'Gorman e Finster (2001), não há evidências que sugiram que a placenta apresente capacidade de metabolização de qualquer dos agentes comumente utilizados em anestesia obstétrica. Estudos

---

já demonstraram que o RNA-mensageiro, mas não a proteína, de várias isoformas do sistema enzimática CYP pode ser detectado em tecido de placenta de terceiro trimestre, porém em níveis extremamente baixos, se comparados com os níveis hepáticos maternos (HAKKOLA et al., 1996-A; HAKKOLA et al., 1996-B). Portanto, considera-se irrelevante a metabolização da lidocaína em MEGX a nível placentário.

Os recém-nascidos apresentaram-se saudáveis ao nascer e durante a evolução pós-natal. Em relação à avaliação dos Índices de Apgar no 1<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> minutos, observou-se apenas um caso com Índice de Apgar menor que 7 no 1<sup>o</sup> minuto em cada grupo, porém com recuperação favorável no 5<sup>o</sup> minuto, momento em que todos os recém-nascidos apresentaram Índice de Apgar igual a 10, indicando boa vitalidade pós-natal.

O metabolismo hepático fetal, o efeito das diluições progressivas na circulação fetal e a presença de doenças morfofuncionais nos fetos poderiam influenciar os processos farmacodinâmicos e farmacocinéticos da droga, alterando sua concentração (PASANEN; PELKONEN, 1990; MATHIAS; TORRES, 2000). Não foram detectadas quaisquer alterações nos recém-nascidos durante a evolução pós-natal, sendo esta favorável em todos os casos, demonstrando a ausência de possíveis distúrbios de órgãos ou sistemas nos fetos.

Foram determinados os tempos de latência entre a administração da droga e o nascimento, além da concentração de lidocaína e MEGX ao nascimento no plasma de sangue materno periférico, do espaço intervilo e fetal de artéria e veia umbilical.

A mediana do tempo de latência entre a administração da droga e o nascimento, das pacientes normais e diabéticas, foi de 28,5 e 28 min, respectivamente, sem diferença estatística entre os grupos. Avaliando-se as relações entre os diversos compartimentos, não houve diferença estatística entre os grupos avaliados, mostrando atuação não significativa do DMG sobre a transferência da droga. Observou-se uma relação feto/materna (relação entre as concentrações séricas de lidocaína na veia umbilical e no sangue materno periférico) de 0,60 e



de 0,46 nos grupos controle e diabéticas, respectivamente. A relação entre as concentrações de lidocaína no sangue periférico materno e no espaço interviloso foi de 1,01 e 0,88, nos dois grupos estudados. A avaliação da relação entre o espaço interviloso e a veia umbilical evidenciou taxas de 0,53 e 0,51 nas gestantes normais e diabéticas. A avaliação do metabolismo fetal foi realizada utilizando a comparação das concentrações de lidocaína presentes na artéria umbilical e na veia umbilical, sendo estas de 0,77 e de 0,91, nos grupos normais e diabéticas, mostrando pequeno metabolismo fetal da lidocaína, provavelmente devido à uma relativa imaturidade hepática nesta fase do desenvolvimento.

Os valores encontrados indicam concentrações plasmáticas de lidocaína em veia umbilical em torno de 60% no grupo controle e 46% no grupo de diabéticas da concentração materna no momento do parto, alertando para a elevada transferência desse fármaco através da barreira placentária, podendo atuar sobre o feto e causar arritmias, quando em doses elevadas. Não se observou a ocorrência dessa complicação nos grupos estudados, porém, vale ressaltar que se deve ter cautela na administração de elevadas doses desse fármaco em gestantes, devido à elevada taxa de transferência transplacentária e, conseqüentemente, pela possível ação sobre o feto e/ou recém-nascido.

Esses dados referentes à relação feto/materna concordam com os referidos na literatura para pacientes normais, não havendo citações sobre os mesmos em gestantes diabéticas. Em 1998, Ala-Kokko et al. descreveram relação feto/materna de lidocaína no momento do parto de 0,49 em estudo com gestantes saudáveis a termo submetidas a parto cesárea eletiva após anestesia epidural. Em 1997, Dowling et al. reportaram relação feto/materna média da lidocaína de 0,43, estudando gestantes a termo, sem doenças de base. Sakuma et al. (1985) descreveram taxa de transferência transplacentária de 0,52 em gestantes normais. Para Ramanathan et al. (1986), a taxa de transferência transplacentária foi mais alta, com relação feto/materna chegando a 0,73 no grupo de gestantes normais.

Trabalhos realizados utilizando lidocaína em bloqueio perineal descrevem uma taxa de transferência transplacentária com relação feto-materna de aproximadamente 50%. Para Philipson, Kuhnert e Syracuse (1984), a relação feto materna foi de 0,73, enquanto para Sakuma et al. (1985) e Cavalli et al. (2004), a relação feto/materna ao nascimento foi de 0,45 e 0,46, respectivamente.

Em 1995, Banzai et al. relataram caso clínico sobre tratamento de gestante com arritmia cardíaca, utilizando infusão contínua intravenosa de lidocaína. A gestante apresentava gravidez gemelar com transfusão feto-fetal e a arritmia foi causada por ritodrina. Foi infundido um total de 14,1g de lidocaína (50mg/hora por 282h). Foram determinadas as concentrações: materna, na veia umbilical e no líquido amniótico após parto. No momento do parto as concentrações de lidocaína no sangue materno e na veia umbilical foram de 1,6µg/ml e 0,82µg/ml, respectivamente, com relação feto-materna de 0,52.

Com a finalidade de analisar a transferência transplacentária de lidocaína em fetos de ovelhas, foi conduzido estudo com infusão contínua de lidocaína 2%, na dose de 6 mg/Kg de peso, por uma hora, sendo realizadas coletas de amostras sanguíneas para dosagens em intervalos pré-determinados, durante cinco horas. Observou-se que a lidocaína apresentou níveis plasmáticos maternos e fetais com relação feto/materna média de 0,53 na primeira hora e de 0,97 nas 4 horas subsequentes, demonstrando a ocorrência de equilíbrio entre as concentrações após o término da infusão (KENNEDY et al., 1990).

Em 1995, Ala Kokko et al. utilizaram modelo de perfusão placentária *in vitro* com lidocaína e bupivacaína, observando que a taxa de transferência materno-fetal de lidocaína foi de 98,9%. Deve ser lembrado que o estudo *in vitro* não avalia a ligação protéica, o metabolismo e a excreção dessas drogas, determinando valores mais elevados que *in vivo*.

Pesquisa com modelo de cotilédone placentário perfundido com lidocaína revelou que sua transferência placentária aumenta linearmente com o declínio do pH fetal e retorna aos

---

níveis anteriores quando o mesmo era restabelecido. Os autores extrapolam o resultado encontrado para a prática clínica, sugerindo que a analgesia ou anestesia realizadas em vigência de sofrimento fetal agudo, decorrente de hipóxia e acidose fetal, aumenta a transferência de agentes anestésicos para o feto (JOHNSON et al., 1996).

Quanto à avaliação da relação entre as concentrações de lidocaína entre o sangue periférico materno e o espaço interviloso, observou-se equilíbrio entre os dois sítios de coleta (relação de 1,01 e 0,88 nas pacientes normais e diabéticas, respectivamente), demonstrando tratar-se de regiões contínuas entre si podendo-se considerar como sendo um mesmo compartimento. Ressalta-se que o espaço interviloso é parte histofuncional da placenta originada das lacunas que se formam no sinciciotrofoblasto e coalescem com o evoluir do desenvolvimento. Os septos placentários dividem o espaço interviloso da placenta em compartimentos; entretanto estes compartimentos comunicam-se livremente, pois os septos não chegam até a placa coriônica. O sangue materno preenche todo o espaço interviloso, atingindo o mesmo a partir das artérias espiraladas da decídua basal do endométrio, que passam por fendas da capa citotrofoblástica. A pressão arterial materna determina um fluxo sanguíneo não-pulsátil, banhando continuamente as vilosidades coriônicas ramificadas que se projetam a partir das vilosidades-tronco. Esse sangue presente no espaço interviloso é drenado pelas veias endometriais, que também atravessam a capa citotrofoblástica, e distribuem-se por toda a superfície da decídua basal. O sangue fetal mantém íntimo contato com o sangue materno presente no espaço interviloso, porém, sem contato direto com o mesmo, propiciando assim as trocas materno-fetais.

Quanto ao MEGX, os valores medianos encontrados no momento do parto respectivamente para as gestantes normais e diabéticas foram: concentração plasmática mediana materna de 75,10 e 37,60 ng/mL, concentração em espaço interviloso de 65,00 e

---

37,30 ng/mL, concentração fetal em veia umbilical de 27,70 e 39,36 ng/mL, concentração fetal em artéria umbilical de 49,45 e 33,94 ng/mL.

Avaliando as relações entre os diversos compartimentos, houve diferença estatística entre os grupos de gestantes normais e diabéticas na transferência do MEGX do sangue periférico materno e também presente no espaço interviloso para o sangue fetal coletado em veia umbilical (relação feto/materna de 0,43 e de 0,97 e relação veia umbilical/espaço interviloso de 0,55 e 0,78 nos grupos controle e diabéticas, respectivamente). Podendo indicar a presença de algum mecanismo facilitador atuando na transferência transplacentária do MEGX em placentas de diabéticas.

A comparação das concentrações de MEGX presentes na artéria umbilical e na veia umbilical, mostrou relação de 1,09 e de 0,99, nos grupos normais e diabéticas, confirmando a pequena taxa de metabolismo fetal da lidocaína em MEGX, já que há baixa expressão da CYP3A4 no fígado fetal (STEVENS et al., 2003). As elevadas taxas de transferência transplacentária de MEGX alertam novamente para a necessidade de atenção e cautela nas doses administradas de lidocaína, precursora desse metabólito que é um agente ativo que pode ter efeitos tóxicos no sistema nervoso central, evitando-se assim doses que podem atingir níveis plasmáticos determinantes de efeitos deletérios maternos e, conseqüentemente, fetais.

Com esse estudo esperamos ter contribuído para o conhecimento da administração de anestésicos em gestantes com DMG. Os dados aqui encontrados indicam a necessidade de outros estudos visando esclarecer a influência do DMG em outros substratos dependentes do CYP3A4 / CYP1A2, outras isoformas enzimáticas do sistema CYP e, ainda, em alterações placentárias que determine mudanças nos mecanismos de trocas materno-fetais.

## *7 Conclusões*

---

---

Os dados obtidos e analisados com os métodos utilizados no presente estudo permitem as seguintes conclusões:

- A lidocaína apresenta rápida passagem do espaço epidural para a corrente sanguínea, havendo detecção dessa droga no plasma materno 1 minuto após sua administração.
- A administração via epidural de 200 mg de lidocaína determina concentrações plasmáticas máximas que não atingem dose terapêutica, sendo segura em termos de toxicidade em gestantes normais e diabéticas.
- O volume de distribuição aparente da lidocaína com administração via epidural em gestantes diabéticas foi considerado reduzido em comparação com as gestantes normais.
- A redução do *clearance* aparente da lidocaína no grupo de diabéticas em relação ao grupo controle sugere que o DMG inibe as isoformas enzimáticas CYP1A2 / CYP3A4, responsáveis pela metabolização desse fármaco.
- O DMG não afeta o transporte transplacentário da lidocaína.
- Ocorre elevada taxa de transferência do MEGX do compartimento materno (sangue periférico e de espaço intervilosos) para a veia umbilical no grupo de diabética, sendo estatisticamente superior ao grupo de gestantes normais.
- Ocorre taxa não significativa de metabolismo fetal da lidocaína em MEGX e desse em suas formas secundárias.

## *8 Referências\**

---

---

\* Modelo de referências de acordo com:

*International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver Style) – Grupo Vancouver*

---

Ala Kokko TI, Pienimäki P, Herva R, Hollmen, AI, Pelkonen O, Vähäkangas K. Transfer of lidocaine and bupivacaine across the isolated perfused human placenta. *Pharmacology & Toxicology* 1995;77(2):142-148.

Ala Kokko TI, Alahuhta S, Arvela P, Vähäkangas K. Maternal, fetal and placental distribution of lidocaine-epinephrine and bupivacaine after epidural administration for cesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1998;7(2):82-87.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes *mellitus* and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes *mellitus* provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998;15(7):539-553.

Amarante JMB. Antimicrobianos em Obstetrícia. In: Neme B. *Obstetrícia Básica*. 2ª ed. São Paulo-Brasil: Sarvier; 2000. p. 1294-1313.

American Diabetes Association: Gestational diabetes *mellitus*. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl. 1):S77-S79.

Anderson GD. Pregnancy-Induced Changes in Pharmacokinetics: A Mechanistic-Based Approach. *Clinical pharmacokinetics* 2005; 44 (10):989-1008.

Banzai M, Sato S, Tezuka N, Komiya H, Chimura T, Hiroi M. Placental transfer of lidocaine hydrochloride after prolonged continuous maternal intravenous administration. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995;42(4):338-340.



---

Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III A4. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989;46(5):521-527.

Braid DP, Scott DB. Dosage of lignocaine in epidural block in relation to toxicity. *British Journal of Anaesthesia* 1966;38(8):596-602.

Bernards CM. Epidural and Spinal Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1-43.

Buchanan TA and Xiang AH. Gestational diabetes *mellitus*. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(3):485-491.

Calderon IM, Damasceno DC, Amorim RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV. Morphometric study of placental vilous and vesels in maternal hyperglycemia, gestational and overt diabetic pregnancies. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007;78(1):65-71.

Camelo Jr JS, Martinez FE, Jorge SM, de Sala MM. A new method for sampling maternal blood in the placental intervillous space. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1995;10(5):322-325.

Carvalho JCA. Analgesia e Anestesia: Aspectos Obstétricos. In: Neme B. *Obstetrícia Básica*. 2ª ed. São Paulo-Brasil: Sarvier; 2000. p. 1033-1035.

Cavalli RC, Lanchote VL, Duarte G, Moisés ECD, Prado MFM, Duarte LB, Cunha SP. Pharmacokinetics and transplacental transfer of lidocaine and its metabolite for perineal

---

analgesic assistance to pregnant women. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2004;60(8):569–574

Chandorkar GA, Ampasavate C, Stobaugh JF, Audus KL. Peptide transport and metabolism across the placenta. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999;38(1):59-67.

Cheng PY, Morgan ET. Hepatic cytochrome P450 regulation in disease states. *Current Drug Metabolism* 2001;2(2):165-183.

Crawford JS, Davies P, Lewis M. Some aspects of epidural block provided for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1986;41(10):1039-1046.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.

Dawes M, Chowienczyk PJ. Drugs in pregnancy: Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2001;15(6): 819-826.

Dean M, Stock B, Patterson RJ. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1980;28(2):253-261.

Downing JW, Johnson HV, Gonzalez HF, ArneyTL, Herman NL, Johnson RF. The pharmacokinetics of epidural lidocaine and bupivacaine during cesarean section. *Anesthesia and Analgesia* 1997;84:527-32.

---

Duarte LB, Moisés ECD, Cavalli RC, Lanchote VL, Duarte G, Cunha SP. Placental transfer of bupivacaine enantiomers in normal pregnant women receiving epidural anesthesia for cesarean section. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63(5):523–526.

Gomar C, Fernandez C. Epidural analgesia-anaesthesia in obstetrics. *European Journal of Anaesthesiology* 2000;17(9):542-558.

Gilman GA, Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. United States: The McGraw-Hill Companies; 2001. p.1754.

Hakkola J, Pasanen M, Hukkanen J, et al. Expression of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 forms in human full-term placenta. *Biochemical Pharmacology* 1996;51:403-411.

Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, et al. Detection of cytochrome P450 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. *Biochemical Pharmacology* 1996;52:379-383.

Hodgkinson R, Husain FJ. Obesity and cephalad spread of analgesia following epidural administration of bupivacaine for cesarean section. *Anesthesia and Analgesia* 1980;59(2):89-92.

Iber H, Li-Masters T, Chen Q, Yu S, Morgan ET. Regulation of hepatic cytochrome P450 2C11 via cAMP: implications for down-regulation in diabetes, fasting, and inflammation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001;297(1):174-180.

Imaoka S, Enomoto K, Oda Y, Asada A, Fujimori M, Shimada T, Fujita S, Guengerich FP, Funae Y. Lidocaine metabolism by human cytochrome P-450s purified from hepatic

microsomes: comparison of those with rat hepatic cytochrome P-450s. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1990;255(3):1385-1391

Isohanni MH, Neuronen PJ, Palkama VJ, Olkkola KT. Effect of erythromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of intravenous lignocaine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998;54(7):561-565.

Johnson RF, Herman NL, Johnson HV, Arney TL, Paschall RL, Downing JW. Effects of fetal pH on local anesthetic transfer across the human placenta. *Anesthesiology* 1996;85(3):608-615.

Kennedy RL, Bell JU, Miller RP, Doshi D, Sousa H, Kennedy MJ, Heald DL, Bettinger R, David Y. Uptake and distribution of lidocaine in fetal lambs. *Anesthesiology* 1990;72(3):483-489.

Kivisto KT, Kroemer HK. Use of probe drugs as predictors of drug metabolism in humans. *Journal of Clinical Pharmacology* 1997;37(1 Suppl): S40– S48.

Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Faber H, Danhof M, Vermeulen NPE, Breimer DD. Variability in nifedipine pharmacokinetics and dynamics: A new oxidation polymorphism in man. *Biochemical Pharmacology* 1984;33: 3721-3724.

Kuhnert BR, Knapp DR, Kuhnert PM, Prochaska AL. Maternal, fetal and neonatal metabolism of lidocaine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1987;26(2):213-220.

---

Laroche N, Leneveu A, Roux A, Flouvat B. Capillary gas chromatographic method for the measurement of small concentrations of monoethylglycinexylidide and lidocaine in plasma. *Journal of Chromatography Biomedical Sciences and Applications*. 1998;716(1-2):375-381.

Little BB. Pharmacokinetics during pregnancy: Evidence – based maternal dose formulation. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93(5):858-868.

Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 1997;33(5):328-343.

Maestre ML, Aliaga L, Miranda A, Capogna G, Celleno D. Medicación espinal analgoanestésica. In: Miranda A. *Tratado de Anestesiología Y Reanimación en Obstetricia - Principios Fundamentales Y Bases de Aplicación Practica*. Barcelona: Masson; 1997. p. 185-234.

Marques MP, Coelho EB, Dos Santos NA, Geleilete TJ, Lanchote VL. Dynamic and kinetic disposition of nisoldipine enantiomers in hypertensive patients presenting with type-2 diabetes *mellitus*. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002;58(9):607-614.

Mathias RS, Torres MLA. Analgesia e Anestesia: Técnicas em Obstetrícia. In: Neme B. *Obstetrícia Básica*. 2ª ed. São Paulo-Brasil: Sarvier; 2000. p. 1035-1065.

Mcrae-Bergeron CE, Andrews CM, Lupe PJ. The effect of epidural analgesia on the second stage of labor. *Journal of the American Association of Nurse Anesthetists* 1998;66(2):177-182.

---

Milne MK, Lawson JI. Epidural analgesia for Caesarean section. A review of 182 cases. *British Journal of Anaesthesia* 1973;45(12):1206-1210.

Moisés ECD, Duarte LB, Cavalli RC, Lanchote VL, Duarte G, Cunha SP. Pharmacokinetics and transplacental distribution of fentanyl in epidural anesthesia for normal pregnant women. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2005;61(7): 517–522

Nattel S, Gagne G, Pineau M. The pharmacokinetics of lignocaine and beta-adrenoreceptor antagonists in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Pharmacokinetics* 1987;13(5):293–316.

Oda Y, Imaoka S, Nakahira Y, Asada A, Fujimori M, Fujita S, Funae Y. Metabolism of lidocaine by purified rat liver microsomal cytochrome P-450 isozymes. *Biochemical Pharmacology* 1989;38(24):4439-4444.

Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Palatini P. Effect of the CYP3A4 Inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003;55(1):86-93.

Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Floreani M, Palatini P. Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo: effects of liver function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004;75:80-88.

---

Ortega D, Viviand X, Lorec AM, Gamberre M, Martin C, Bruguerolle B. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 1999;43(4):394-397.

Pasanen M, Pelkonen O. Human placental xenobiotic and steroid biotransformations catalyzed by cytochrome P450, epoxide hydrolase, and glutathione S-transferase activities and their relationships to maternal cigarette smoking. *Drug Metabolism Reviews* 1990;21(3):427-461.

Philipson EH, Kuhnert BR, Syracuse CD. Maternal, fetal, and neonatal lidocaine levels following local perineal infiltration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1984;149(4):403-407.

Pincus MR, Schaffner JA. Avaliação da função hepática. In: Henry JB. *Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais*, 2<sup>a</sup>. ed. São Paulo-Brasil: Manole; 1999. p.253.

Preston RA, Chung M, Gaffney M, Alonso A, Baltodano NM, Epstein M. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in hypertensive patients with and without type II diabetes *mellitus*. *Journal of Clinical Pharmacology* 2001;41(11):1215-1224.

Preston RA, Epstein M. Effects of diabetes on cardiovascular drug metabolism. Emerging clinical implications. *Diabetes Care* 1999;22(6):982-988.

Ramanathan J, Bottorff M, Jeter JN, Khalil M, Sibai BM. The pharmacokinetics and maternal and neonatal effects of epidural lidocaine in preeclampsia. *Anesthesia and Analgesia* 1986;65:120-126.

---

Reynolds F, Taylor C. Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine: a comparison with lignocaine during continuous epidural analgesia. *Anesthesia* 1970;25(1):14-23.

Rojansky N, Tanos V, Reubinoff B, Shapira S, Weinstein D. Effect of epidural analgesia on duration and outcome of induced labor. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1997;56(3):237-244.

Rudge MV, Peraçoli JC, Berezowski AT, Calderon IM, Brasil MA. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1990;23(11):1079-1089.

Sakuma S, Oka T, Okuno A, Yoshioka H, Shimizu T, Ogawa H. Placental transfer of lidocaine and elimination from new-borns following obstetrical epidural and pudendal anesthesia. *Pediatric Pharmacology* 1985;5(2):107-115.

Santos AC, O'Gorman DA, Finster M. Obstetric Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Sawyer RJ, Von Schroeder H. Temporary bilateral blindness after acute lidocaine toxicity. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95(1):224-226.

Schenkman JB. Induction of diabetes and evaluation of diabetic state on P450 expression. *Methods in Enzymology* 1991;206:325-331.



---

Shimojo N. Cytochrome P450 changes in rats with streptozocin-induced diabetes. *The International Journal of Biochemistry* 1994;26(10):1261-1268.

Sotaniemi EA, Rautio A, Bäckström M, Arvela P, Pelkonen O. CYP3A4 and CYP2A6 activities marked by the metabolin of lignocaine and coumarin in patients with liver and kidney diseases and epileptic patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995;39(1):71-76.

Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR, Tandler PJ, Zava MJ. Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003;307:573-582.

Sweetman SC. *Martindale: The complete drug reference*. 33rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2002. p. 1313-1317.

Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB. A normogram method for assessing body weight. *American Journal of Clinical Nutrition* 1976;29(3):302-304.

Wang JS, Backman JT, Wen X, Taavitsainen P, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Fluvoxamine is a more potent inhibitor of lidocaine metabolism than ketoconazole and erythromycin *in vitro*. *Pharmacology and Toxicology* 1999;85(5):201-205.

Wang JS, Backman JT, Taavitsainen P, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine n-deethylation and 3-hydroxylation in humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2000;25(8):959-965.

---

Wildsmith JA, Strichartz C. Local anesthetic drugs-An historical perspective. *British Journal of Anaesthesia* 1984;56(9):937-939.

Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, Van den Anker JN. Cytochrome P450 3A. Ontogeny and drug disposition. *Clinical Pharmacokinetics* 1999;37(6):485-505.

Woodcroft KJ, Novak RF. Insulin differentially affects xenobiotic-enhanced, cytochrome P-450 (CYP)2E1, CYP2B, CYP3A, and CYP4A expression in primary cultured rat hepatocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999;289(2):1121-1127.

Woodcroft KJ, Novak RF. The role of phosphatidylinositol 3-kinase, Src kinase, and protein kinase: A signaling pathways in insulin and glucagon regulation of CYP2E1 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;266(2):304-307.

Zhang J, Klebanoff MA, DerSimonian R. Epidural analgesia in association with duration of labor and mode of delivery: a quantitative review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180(4):970-977.

*Anexos*

---

## **ANEXO A**

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto



CEP. 14048-900  
RIBEIRÃO PRETO - S.P.  
BRASIL

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE  
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 25 de novembro de 2002

Ofício nº 3366/2002  
CEP/SPC

**Prezada Senhora:**

O trabalho intitulado **“DISTRIBUIÇÃO TRANSPLACENTÁRIA DE BUPIVACAÍNA E FENTANILA EM ASSISTÊNCIA ANESTÉSICA DE GESTANTES HIPERTENSAS OU DIABÉTICAS”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 144ª Reunião Ordinária realizada em 18/11/2002, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 8128/2002.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora  
**ELAINE CHRISTINE DANTAS MOISÉS**  
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia  
Em mãos



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE  
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 04 de fevereiro de 2004

Ofício nº 226/2004  
CEP/SPC

**PROCESSO HCRP nº 8128/2002**

**Prezada Senhora:**

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 172ª Reunião Ordinária realizada em 02/02/2004, tomou ciência da inclusão de 10 pacientes da Maternidade do Complexo Aeroporto - MATER no Projeto de Pesquisa intitulado: **“DISTRIBUIÇÃO TRANSPLACENTÁRIA DE BUPIVACAÍNA E FENTANILA EM ASSISTÊNCIA ANESTÉSICA DE GESTANTES HIPERTENSAS OU DIABÉTICAS”**.

Aproveito a oportunidade para renovar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora  
**ELAINE CHRISTINE DANTAS MOISÉS**  
Depto. de Ginecologia e Obstetria  
Em mãos

*cento.*  
*De novo a*  
*aluna e melhor*  
*Sérgio*  
*12-02-04*



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE  
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 10 de novembro de 2005

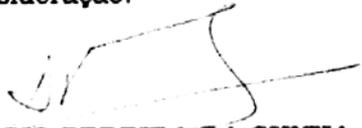
Ofício nº 3151/2005  
CEP/SPC

**PROCESSO HCRP nº 8128/2002**

**Prezada Senhora:**

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 214ª Reunião Ordinária realizada em 07/11/2005, analisou e aprovou o Adendo, autorizando a utilização dos dados referentes à Lidocaína no Projeto de Pesquisa intitulado "DISTRIBUIÇÃO TRANSPLACENTÁRIA DE BUPIVACAÍNA E FENTANILA EM ASSISTÊNCIA ANESTÉSICA DE GESTANTES HIPERTENSAS OU DIABÉTICAS".

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.



**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora  
**ELAINE CHRISTINE DANTAS MOISÉS**  
**PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA (Orientador)**  
Depto. de Ginecologia e Obstetria  
Em mãos

## **ANEXO B**

Termo de consentimento livre e esclarecido



**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO**  
**Departamento de Ginecologia e Obstetrícia**  
**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP**

**Projeto: Distribuição transplacentária de bupivacaína e fentanila em assistência anestésica de gestantes normais**

Nome da paciente: \_\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_ anos      Registro HC-FMRP ou MATER: \_\_\_\_\_

O presente termo de *consentimento pós-informado* tem a finalidade de convidá-la a participar deste estudo e de solicitar a sua autorização para a realização de procedimentos, exames complementares e tratamentos devidamente planejados, conforme texto a seguir:

“A senhora encontra-se internada no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto ou na Maternidade do Complexo Aeroporto (MATER) e será submetida à resolução de sua atual gravidez por via cesárea, por indicação obstétrica. Para tal, será submetida à anestesia regional aplicada na região de coluna lombar, ou seja, nas costas e receberá administração de dois anestésicos locais chamados bupivacaína e/ou fentanila.

O objetivo deste trabalho é avaliar a quantidade destes medicamentos no seu organismo e se são transferidos para o (a) seu (sua) filho (a) através da placenta. O estudo pretende verificar a influência que a gravidez pode causar nas ações destes medicamentos e se eles podem interferir no organismo do recém-nascido.

Necessita-se obter sangue para realização de exames que avaliam a função de órgãos do seu corpo, relacionados com as ações destes medicamentos, e para dosagem dos agentes citados. Necessita-se também coletar uma amostra do sangue do cordão umbilical, após nascimento do seu filho (a) e saída da placenta, para dosar a quantidade destes medicamentos presente na criança. O único inconveniente desta pesquisa será a picada da agulha para a coleta das amostras. A pesquisa não interferirá na conduta clínica a ser conduzida no caso da senhora e não ocasionará nenhum risco adicional à senhora e ao (à) seu (sua) filho (a).”

Os objetivos e detalhes deste estudo foram me explicados. Eu entendo que não sou obrigada a participar do estudo e que posso desistir de continuar nele a qualquer momento, sem que isso prejudique meu atendimento médico. Meu nome não será utilizado nos documentos deste estudo e a confidencialidade dos meus registros médicos garantida. Eu concordo em participar do estudo e estou ciente da liberdade de me expressar durante o mesmo, favorável ou contrariamente aos procedimentos e de desistir do estudo em qualquer fase do mesmo.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2004

Nome da paciente: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **ANEXO C**

Protocolo de pesquisa para coleta dos dados clínicos

**PROTOCOLO DE PESQUISA SOBRE APLICAÇÃO DE FENTANIL NA ASSISTÊNCIA ANESTÉSICA VIA PERIDURAL DE GESTANTES CLINICAMENTE NORMAIS E DISTRIBUIÇÃO TRANSPLACENTÁRIA**

**DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – USP**

Paciente N°: \_\_\_\_\_

Local de coleta: ( ) HC-FMRP-USP ( ) MATER

**I. Identificação da paciente:**

Nome: \_\_\_\_\_

Registro do HC-FMRP-USP ou MATER: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Data e hora da internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ às \_\_\_\_ horas \_\_\_\_ min

**II. Antecedentes Pessoais**

Doenças maternas:

( ) HAC ( ) Pré-eclâmpsia leve ( ) Pré-eclâmpsia severa

( ) DMG ( ) DM tipo I ( ) DM tipo II

Medicações em uso: \_\_\_\_\_

Hábitos: ( ) Tabagismo ( ) Etilismo ( ) Uso de drogas injetáveis

**III. História Obstétrica**

Paridade: G \_\_\_\_ P \_\_\_\_ A \_\_\_\_ (PN \_\_\_\_ PC \_\_\_\_ PF \_\_\_\_)

Idade gestacional: TA \_\_\_\_ sem \_\_\_\_ dias USGc(\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_) \_\_\_\_ sem \_\_\_\_ dias

Último USG (\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_): IG \_\_\_\_ sem \_\_\_\_ dias

Doenças fetais: \_\_\_\_\_

LA: \_\_\_\_\_

Crescimento Fetal: ( ) AIG ( ) PIG ( ) GIG

Vitalidade Fetal: \_\_\_\_\_

Alterações placentárias: \_\_\_\_\_

**IV. Admissão**

Peso: \_\_\_\_\_ g

Estatuta: \_\_\_\_\_ cm

$IMC = \frac{Peso}{H^2} = \frac{\quad}{\quad} = \quad$        $Peso\ ideal = IMC\ (média\ 22) \times H^2$

Diagnóstico obstétrico: \_\_\_\_\_

Diagnóstico patológico: \_\_\_\_\_

**V. Parto via cesárea**

Indicação: \_\_\_\_\_

Circular de cordão: ( ) Sim ( ) Não

Se sim: Tipo: ( ) Cervical ( ) Córmica ( ) Frouxa ( ) Apertada

Intercorrências: \_\_\_\_\_

**VI. Anestesia**

Tipo: ( ) peridural ( ) raquianestesia ( ) peridural + raquianestesia

Dose da bupivacaína: \_\_\_\_\_

Dose da fentanila: \_\_\_\_\_

Outras medicações administradas: \_\_\_\_\_

Intercorrências: \_\_\_\_\_

**VII. Placenta**

Peso: \_\_\_\_\_g

Alterações vistas no parto: \_\_\_\_\_

Anátomo-patológico: \_\_\_\_\_

**VIII Recém-nascido**

Registro HC-FMRP-USP ou MATER: \_\_\_\_\_

Nascimento: Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_ h \_\_\_\_ min

Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino

Peso \_\_\_\_g Est \_\_\_\_cm Apgar \_\_\_\_/\_\_\_\_

**IX. Dosagens séricas**

Uréia: \_\_\_\_\_

Bb Total: \_\_\_\_\_

Hemoglobina: \_\_\_\_\_

Creatinina: \_\_\_\_\_

Bd Direta : \_\_\_\_\_

Hematócrito: \_\_\_\_\_

ALT: \_\_\_\_\_

Bb Indireta: \_\_\_\_\_

Plaquetas: \_\_\_\_\_

AST: \_\_\_\_\_

Albumina: \_\_\_\_\_

HB glicosilada: \_\_\_\_\_

Glicemia: \_\_\_\_\_

 $\gamma$  GT: \_\_\_\_\_ $\alpha$  1 glicoproteína ácida: \_\_\_\_\_

Clearance Cre: \_\_\_\_\_

Fosfatase alcalina: \_\_\_\_\_

Proteínas Totais: \_\_\_\_\_

Clearance de Creatinina =  $\frac{(140 - \text{idade}) \times (\text{Peso ideal em kg})}{72 \times (\text{dosagem sérica de creatinina em mg/dl})} \times 0.85$

**X. Coleta de amostras**

Tempo	Hora da Coleta	PA	FC
0			
5 minutos			
15 minutos			
30 minutos			
45 minutos			
60 minutos			
2 horas			
4 horas			
6 horas			
8 horas			
10 horas			
12 horas			
14 horas			
Sangue de artéria umbilical			
Sangue de veia umbilical			
Sangue de espaço intervilo			

**XI. Exames de pré-natal:**

HB / HT

HIV

GTT 75g

Glicemia

HBsAg

Tipo sanguíneo

Parasitológico de fezes

VDRL

Urina I e urocultura

Toxoplasmose

## **ANEXO D**

Artigo Original

## Farmacocinética da lidocaína e seu metabólito na assistência anestésica via peridural de gestantes normais e diabéticas gestacionais

### Resumo

**Introdução:** O bloqueio peridural com lidocaína, bupivacaína e fentanila representa um procedimento anestésico muito utilizado em obstetrícia, fato que justifica o estudo farmacocinético destes fármacos nessas condições. **Objetivos:** Investigar a farmacocinética da lidocaína e seu metabólito monoetilglicinaxilidida (MEGX) em gestantes normais e com diabetes *mellitus* gestacional (DMG) submetidas a anestesia peridural com lidocaína e avaliar a influência das alterações fisiopatológicas do DMG sobre os parâmetros farmacocinéticos destes fármacos. **Casuística e Métodos:** Foram avaliadas dez gestantes normais (grupo 1) e seis gestantes com DMG (grupo 2), todas de termo. Receberam cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor, em dose pré-determinada, por via loco-regional peridural. Foram coletadas amostras sanguíneas maternas em tempos pré-determinados para dosagem das concentrações de lidocaína e MEGX por cromatografia e análise farmacocinética. **Resultados:** As medianas dos parâmetros farmacocinéticos da lidocaína para os grupos 1 e 2 foram, respectivamente:  $C_{max}$  879,11 e 1145,58 ng/mL,  $t_{1/2 \beta}$  202,09 e 272,16 min,  $\beta$  0,0034 e 0,0025  $\text{min}^{-1}$ ,  $AUC^{0-\infty}$  256013,50 e 455950,97 ng.min/mL,  $Cl/f/kg$  10,61 e 5,64 mL/min/kg,  $Vd/f/kg$  3255,24 e 2188,304 mL/kg. As medianas dos parâmetros farmacocinéticos do MEGX para os grupos 1 e 2 foram, respectivamente:  $C_{max}$  82,71 e 141,38 ng/mL,  $T_{max}$  44,71 e 193,14 min,  $t_{1/2 \alpha}$  7,64 e 59,77 min,  $\alpha$  0,097 e 0,012  $\text{min}^{-1}$ ,  $t_{1/2 \beta}$  247,28 e 492,20 min,  $\beta$  0,0028 e 0,0016  $\text{min}^{-1}$ ,  $AUC^{0-\infty}$  29906,71 e 108229,19 ng.min/mL. **Conclusões:** Os dados desse estudo permitem concluir que o *clearance* aparente da lidocaína e do MEGX mostrou-se reduzido nas pacientes diabéticas em relação às normais, sugerindo que o diabetes *mellitus* gestacional iniba as isoformas CYP1A2 / CYP3A4, responsáveis pela metabolização desse fármaco e de seus metabólitos.

### Introdução

Disfunções ou mudanças de atividade de órgãos ou sistemas, decorrentes de alguma doença diagnosticada, bem como mudanças no organismo materno determinadas pela gestação interferem nos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição e eliminação de drogas. A exposição fetal e os efeitos neonatais de drogas administradas para a mãe antes do parto dependem diretamente da farmacocinética da droga na mãe, no feto e na placenta<sup>19</sup>.

O diabetes *mellitus* (DM) pode alterar a disposição cinética e o metabolismo de fármacos, dependendo do tipo e tempo de evolução da doença, assim como da droga investigada e de suas vias metabólicas e de excreção<sup>16,17</sup>. A influência do diabetes *mellitus* gestacional (DMG) na disposição cinética e no metabolismo de fármacos utilizados na prática clínica ainda é assunto sem avaliação aprofundada na literatura.

A lidocaína é um anestésico local do tipo amida<sup>23</sup> utilizado para infiltração anestésica e/ou bloqueio regional, atuando por

meio de inibição dos fluxos iônicos necessários para condução dos impulsos das fibras de sensibilidade dolorosa<sup>26</sup>.

A lidocaína é rapidamente absorvida a partir do tracto gastrointestinal, membranas mucosas, pele lesada e músculo e apresenta biodisponibilidade imediata na injeção endovenosa. A meia-vida de eliminação é de 1 a 2 horas, mas pode ser prolongada por infusões contínuas ou redução do fluxo sanguíneo hepático<sup>23</sup>.

No fígado ocorre a N-desetilação de aproximadamente 90% deste anestésico, dependente do CYP3A4, resultando na formação do principal metabólito ativo monoetilglicinaxilidida (MEGX)<sup>1,22</sup>. Uma forma metabólica secundária derivada de uma segunda desetilação a partir do MEGX é a glicinaxilidida. Por ação da CYP1A2 ocorre a hidroxilação do anel aromático originando a 3-hidroxi-lidocaína<sup>24,25</sup>.

A lidocaína é um fármaco de média a alta razão de extração hepática (0,6 a 0,8), com *clearance* sendo influenciado por alterações na função hepática ou variações no fluxo sanguíneo deste órgão<sup>10</sup>.

Aproximadamente, 90% da lidocaína administrada é excretada na forma de metabólitos e menos que 10% é excretada inalterada via renal. Insuficiência renal não afeta o *clearance* da lidocaína, porém, determina acúmulo de seus metabólitos ativos<sup>15,23</sup>.

## Casuística e Métodos

### Pacientes e métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Todas as pacientes que participaram do estudo foram informadas sobre o protocolo de pesquisa executado, sendo obtido o consentimento livre e esclarecido. Ressalta-se que esta pesquisa não interferiu na conduta clínica adotada nos casos.

A casuística foi composta por dois grupos, sendo o primeiro composto por gestantes sem doenças diagnosticadas e o segundo por gestantes com DMG, internadas no Centro Obstétrico da MATER – Maternidade do Complexo Aeroporto ou Centro Obstétrico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. As parturientes foram submetidas à resolução da gestação por (cesárea), por indicação obstétrica. A seleção foi aleatória e sem randomização. As gestantes não foram pareadas, porém com características semelhantes.

Os critérios de inclusão adotados foram: gestantes normais ou com DMG, gestação única a termo; parto via cesárea; assistência anestésica com bloqueio epidural. Os critérios de exclusão foram: parto realizado em decorrência de situações de urgência / emergência obstétrica; presença de doenças maternas (exceto DMG); uso crônico de medicação (exceto polivitamínicos); alteração nos exames subsidiários do pré-natal; pacientes que não concordassem em participar do estudo ou não assinassem o “Termo de consentimento pós-informado”. Os critérios de descontinuidade foram: pacientes que desistissem de sua participação ao longo do estudo; necessidade de mudança de procedimento anestésico para raquianestesia, epidural contínua ou geral (endovenosa e/ou

inalatória); gestantes que necessitassem receber drogas que interferissem na farmacocinética da lidocaína ao longo do procedimento anestésico-cirúrgico.

Dados epidemiológicos foram coletados em protocolo-padrão, avaliando os parâmetros de idade, hábitos de vida, uso de medicamentos, dados antropométricos, paridade, idade gestacional e informações ultra-sonográficas sobre alterações fetais e/ou placentárias.

As gestantes foram submetidas à anestesia loco-regional por via peridural e receberam: Cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor (Xylestesin®, Cristália, lote 02030982) na quantidade de 5 mL para bloqueio de pele e subcutâneo e na quantidade de 10 mL em espaço peridural; Citrato de fentanila a 0,05 mg/ mL (Fentanest®, Cristália, lote 02041393) na quantidade de 2 mL em espaço peridural; e Cloridrato de bupivacaína 0,5% com epinefrina 1:200000 (Neocaína®, Cristália, lote 53200809) na quantidade de 15 mL em espaço peridural.

Antes da administração dos anestésicos, foi coletada uma amostra de sangue materno para avaliação laboratorial hematológica e bioquímica, com a finalidade de detectar possíveis doenças ainda não diagnosticadas. Amostras seriadas de sangue materno foram coletadas para avaliação da concentração de lidocaína e MEGX nos tempos de 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas e 14 horas após administração das drogas.

### Determinação da lidocaína e MEGX

A solução estoque de lidocaína foi preparada em metanol (EM Science, grau cromatografia, Merck, Darmstadt, Alemanha) na concentração de 1 mg/mL e diluída para obtenção das soluções de uso nas concentrações 200; 100; 70; 50; 40 e 20 µg/mL de metanol. A solução-estoque do metabólito monoetilglicinaxilidida (MEGX, Astra Pharmaceuticals, Södertälje, Suécia) foi preparada na concentração de 8 µg/mL de metanol e diluída para obtenção das concentrações 3,2; 1,6; 1,0; 0,8; 0,4 e 0,32 µg/mL.

O cloreto de sódio (grau analítico), o hidróxido de sódio (grau analítico), o hexano (grau cromatografia) e o diclorometano (grau cromatografia), utilizados no procedimento de extração, foram obtidos da Merck (Darmstadt, Alemanha).

#### **Análise cromatográfica da lidocaína e MEGX em plasma**

A lidocaína e o metabólito MEGX foram separados dos constituintes endógenos do plasma em coluna de fase reversa Lichrospher® 60 RP-Select B (Merck, Darmstadt, Alemanha), com partículas de 5 µm, 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, com pré-coluna similar de 4 x 4 mm. A fase móvel, constituída por mistura de tampão fosfato 25 mM (pH=4,5) e acetonitrila (82:18, v/v), foi empregada na vazão de 1mL/min.

Amostras de 1 mL de plasma foram adicionadas de 50 µL da solução de hidróxido de sódio 0,15 N e extraídas com 4 mL de hexano-diclorometano (82:18, v/v), após a saturação da fase aquosa com 500 mg de cloreto de sódio. A lidocaína e o MEGX foram extraídos por meio de agitação ( $220 \pm 10$  ciclos/min, durante 45 min), utilizando-se agitador horizontal, seguida de centrifugação (1800 giros, durante 10 min), e concentração dos extratos orgânicos à temperatura ambiente e sob corrente de ar. Os resíduos foram retomados em 50 µL da fase móvel e alíquotas de 20 µL foram analisadas no sistema *High Performace Liquid Chromatography* (HPLC).

O sistema cromatográfico HPLC *Shimadzu*® (Kyoto, Japão) utilizado para a realização da análise cromatográfica foi constituído por bomba LC-10AS, detector por ultravioleta SPD-10A operando em 205 nm e integrador C-R6A. O sistema de injeção *Rheodyne* (Cotati, CA, EUA), modelo 7125, foi utilizado com amostrador de 20 µL.

Para a construção das curvas de calibração, alíquotas de 1 mL de plasma branco (obtido de voluntários sadios não medicados nos últimos 10 dias) foram enriquecidas com 25 µL de cada uma das soluções-padrão de lidocaína (0,5-5,0 µg/mL) e MEGX (8-80 ng/mL) e submetidas aos procedimentos de extração e análise

cromatográfica acima descritos. As equações de regressão linear e os coeficientes de correlação foram obtidos através das razões de áreas dos picos obtidos (padrão/padrão interno) em função das concentrações plasmáticas. As curvas de calibração para lidocaína e MEGX apresentaram como equações de regressão linear as sentenças, respectivamente:  $1911,71 + 41527,46 x$  (coeficiente de determinação = 0,99718) e  $7,8185 + 44,4046 x$  (coeficiente de determinação= 0,99771).

A recuperação da lidocaína e MEGX plasmática foi avaliada por meio da comparação das alturas dos picos obtidas após a extração do plasma com as alturas dos picos obtidas após a injeção direta das soluções-padrão. A recuperação foi avaliada, em triplicata, nas concentrações de 5; 1 e 0,5 µg/mL de plasma para lidocaína e 80; 20 e 8 ng/mL de plasma para MEGX. A linearidade foi avaliada por meio da análise de amostras de plasma enriquecidas com soluções-padrão em concentrações crescentes àquelas empregadas na construção das curvas de calibração. Foram avaliadas amostras enriquecidas com concentrações até de 20 µg/mL de plasma (0,5-20,0µg/mL) para lidocaína e 640 ng/mL de plasma (8,0-640,0 ng/mL) para MEGX. A precisão e a exatidão foram determinadas através da análise de amostras de plasma enriquecidas com lidocaína (0,4 e 2,8 µg/mL) e MEGX (8 e 45 ng/mL). As amostras de plasma foram analisadas, em replicata (n=10), utilizando uma única curva de calibração para a avaliação intra-ensaio e, em duplicata, durante cinco dias consecutivos para a avaliação interensaios. Os coeficientes de variação obtidos no estudo de precisão intra e interensaios para concentrações baixas e altas de lidocaína e MEGX foram inferiores a 15%. **Análise farmacocinética da lidocaína e MEGX**

Realizada a dosagem de lidocaína e MEGX no plasma, foram construídas curvas de concentração plasmática em função do tempo (escala logarítmica). Determinadas as retas de absorção e eliminação, obteve-se distribuição monocompartimental e bicompartimental para a farmacocinética da lidocaína e MEGX, respectivamente.



A partir dessas retas, foram calculados os parâmetros farmacocinéticos para a lidocaína e MEGX. Estes dados foram obtidos utilizando-se o *Software* WinNonlin versão 4.0 (Pharsigt® Corp, Mountain View, Califórnia, EUA).

Utilizando-se o *Software* GraphPad Prism 3® foram realizados os cálculos das medidas de posição e dispersão de cada variável e a análise estatística das mesmas, comparando-se os grupos de gestantes normais e com DMG, com nível de significância de 5%.

## Resultados

Avaliaram-se dez parturientes sem doenças de base (Grupo 1) e seis pacientes apresentando DMG (Grupo 2). A mediana e os percentis 25 (P25) e 75 (P75) da idade materna, idade gestacional, peso corporal, estatura e Índice de Massa Corporal (IMC) estão expressos na tabela 1. Os exames laboratoriais, realizados para a avaliação funcional dos sistemas/órgãos hematológico, renal, hepático e endócrino, não mostraram importantes alterações em relação à normalidade, exceto pela avaliação do metabolismo glicídico no grupo de diabéticas.

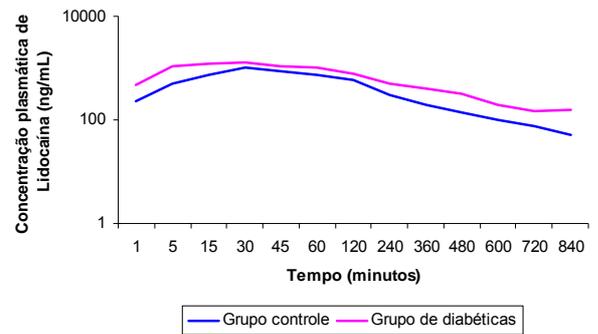
Durante a coleta de amostras de sangue para a dosagem das concentrações de lidocaína e MEGX no plasma materno, os parâmetros maternos de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca foram monitorizados e demonstraram estabilidade hemodinâmica durante a realização do estudo.

**Tabela 1** - Mediana e percentis 25 e 75 dos dados demográficos maternos

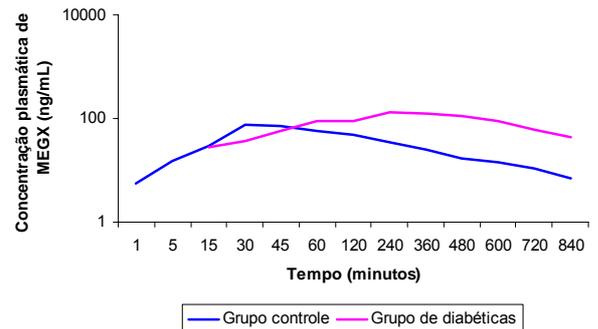
Parâmetros	Grupo Controle Mediana (P25-P75)	Grupo Diabéticas Mediana (P25-P75)
Idade (anos)	28,50* (22,5 – 32,00)	34,00* (30,00 – 37,00)
Idade gestacional (dias)	271,50 (266,50 – 286,00)	270,50 (266,50 – 272,50)
Peso (Kg)	69,25* (66,55 – 77,65)	81,55* (75,00 – 90,15)
Estatura (m)	1,61 (1,54 – 1,66)	1,58 (1,54 – 1,61)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,20* (24,20 – 30,10)	31,86* (31,20 – 35,70)

\* $p < 0,05$ ; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75; IMC: Índice de Massa Corporal

A representação da mediana das concentrações plasmáticas em função do tempo de coleta está demonstrada nas figuras 1 e 2 e as relações entre as concentrações de lidocaína e MEGX em 15 e 30 minutos estão representadas na tabela 2. Os parâmetros farmacocinéticos analisados da lidocaína e do MEGX estão apresentados nas tabela 3 e 4.



**Figura 1:** Comparação das medianas das concentrações plasmáticas de lidocaína (ng/mL) versus tempo (minutos) nos grupos controle e de diabéticas.



**Figura 2:** Comparação das medianas das concentrações plasmáticas de MEGX (ng/mL) versus do tempo (minutos) nos grupos controle e de diabéticas.

**Tabela 2** - Mediana e percentis 25 e 75 das razões de concentrações de lidocaína e MEGX (ng/mL) no plasma materno nos tempos de 15 e 30 minutos.

	Grupo Controle Mediana (P25-P75)	Grupo Diabéticas Mediana (P25-P75)
<b>Lidocaína</b>	753,50*	1216,68*
<b>15 min (ng/mL)</b>	(562,20 – 1178,85)	(927,80 – 2028,14)
<b>MEGX</b>	30,25	27,77
<b>15 min (ng/mL)</b>	(26,50 – 49,20)	(-- --)
<b>L/M</b>	23,21*	58,34*
<b>15min</b>	(17,28 – 35,96)	(-- --)
<b>Lidocaína</b>	1034,55*	1280,46*
<b>30 min (ng/mL)</b>	(882,00 – 1275,15)	(1138,09 – 1968,74)
<b>MEGX</b>	75,10*	37,60*
<b>30 min (ng/mL)</b>	(46,50 – 106,40)	(23,49 – 55,19)
<b>L/M</b>	15,80*	37,52*
<b>30 min</b>	(9,73 – 20,77)	(30,64 – 53,03)

\* $p < 0,05$ ; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75; min: minutos; L/M: Lidocaína/MEGX

**Tabela 3** - Mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros farmacocinéticos da lidocaína no plasma materno

Parâmetro	Grupo Controle Mediana (P25-P75)	Grupo Diabéticas Mediana (P25-P75)
<b>Cmax</b> (ng/mL)	879,11* (779,59 – 1064,37)	1145,58* (977,57 – 1792,82)
<b>t1/2 β</b> (min)	202,09 (168,12 – 236,49)	272,16 (199,90 – 297,59)
<b>β</b> (min <sup>-1</sup> )	0,0034 (0,0029 - 0,0041)	0,0025 (0,0023 - 0,0034)
<b>AUC<sup>0-∞</sup></b> (ng.min/mL)	256013,50* (238371,40 – 308073,20)	455950,97* (333482,20 – 661126,90)
<b>Cl/f</b> (mL/min)	781,43* (650,67 – 839,08)	438,86* (321,89 – 605,85)
<b>Cl/f/kg</b> (mL/min/kg)	10,61* (9,19 – 12,82)	5,64* (3,98 - 6,96)
<b>Vd/f</b> (mL)	227931,71* (188744,80 – 256550,80)	174615,21* (112692,90 – 204686,80)
<b>Vd/f/kg</b> (mL/kg)	3255,24* (2440,75 – 3934,54)	2188,30* (1490,20 – 2270,46)

\*p<0,005; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75

**Tabela 4** - Mediana e percentis 25 e 75 dos parâmetros farmacocinéticos de MEGX no plasma materno

Parâmetro	Grupo Controle Mediana (P25-P75)	Grupo Diabéticas Mediana (P25-P75)
<b>Cmax</b> (ng/mL)	82,71* (54,04 – 92,15)	141,38* (107,65 - 183,14)
<b>Tmax</b> (min)	44,71* (20,07 - 55,74)	193,15* (178,78 - 257,01)
<b>t1/2 α</b> (min)	7,64* (3,15 – 10,02)	59,77* (38,38 – 94,22)
<b>α</b> (min <sup>-1</sup> )	0,097* (0,069 - 0,220)	0,012* (0,008 - 0,018)
<b>t1/2 β</b> (min)	247,28 (217,65 – 348,04)	492,20 (244,64 – 925,04)
<b>β</b> (min <sup>-1</sup> )	0,0028 (0,0021 - 0,0032)	0,0016 (0,0007 - 0,0030)
<b>AUC<sup>0-∞</sup></b> (ng.min/mL)	29906,71* (21748,53 – 51483,36)	108229,19* (83143,72 – 270342,09)

\*p<0,005; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75

## Discussão

Os grupos de pacientes incluídos no presente estudo apresentaram diferenças em alguns dados clínicos. As diabéticas apresentaram idade superior ao grupo controle, apresentando peso e IMC também acima dos encontrados no grupo controle, características geralmente observadas em pacientes portadoras de DMG.

Os dados antropométricos podem influenciar sobre a farmacocinética de drogas<sup>8</sup>. Contudo, as pacientes avaliadas apresentaram essas características dentro de padrões que podem ser aceitáveis durante a gestação. Além disso, a droga utilizada apresenta elevada biodisponibilidade, com rápida passagem para a corrente sanguínea a partir de sua via de administração, sendo então distribuída e redistribuída rapidamente a

partir de músculos estriados e tecido adiposo<sup>23</sup>. Em 1966 Braid e Scott demonstraram uma pobre correlação entre a concentração venosa máxima de lidocaína e o índice de massa corporal em população não-gestante. Portanto, considera-se que esses fatores não afetaram diretamente os dados obtidos, minimizando a responsabilidade sobre possíveis diferenças nos dados farmacocinéticos entre os grupos.

A droga injetada no espaço peridural, além de atuar em seus sítios de ação local determinando o bloqueio neural, pode passar pelos buracos paravertebrais e serem absorvidos pelos capilares sanguíneos e linfáticos<sup>2</sup>. A rica vascularização no espaço epidural permite que a administração de lidocaína por essa via apresente absorção rápida e detecção plasmática do fármaco já na primeira coleta sanguínea, com níveis medianos circulantes de 227,75 ng/mL e 460 ng/mL, nos grupos controle e diabéticas, respectivamente, indicando a rápida absorção do fármaco para a corrente sanguínea.

A análise da lidocaína apresentou padrão monocompartimental. As curvas não demonstraram a fase de absorção sistêmica do fármaco, provavelmente devido à elevada capacidade da lidocaína de atravessar as membranas celulares dos capilares sanguíneos presentes no plexo vascular epidural. Essa capacidade absorptiva é proporcionada pelo aumento da pressão no espaço peridural e liquórico, determinado pela dificuldade de retorno venoso durante a fase final gestação. Utilizar anestésicos sem vasoconstrictores também auxilia nesse mecanismo

A mediana da Cmax no atual estudo foi de 0,88 e 1,15 µg/mL, no grupo controle e diabéticas, respectivamente. Essas concentrações não atingiram níveis terapêuticos sistêmicos e são consideradas seguras em termos de toxicidade<sup>26</sup>. Em população não-gestante é considerada como dose terapêutica para efeitos sistêmicos a concentração sérica de 1,5 a 6 µg/mL e como dose tóxica ocasionalmente de 6 a 10 µg/mL e frequentemente > 10 µg/mL<sup>7</sup>. Em 1986, Ramanathan et al. encontraram Cmax de 2,8 µg/ml em gestantes normais, utilizando 400 mg da lidocaína em anestesia peridural. Em

estudo com gestantes sem doenças de base, utilizando-se lidocaína a 2% via peridural na dose média de 6,1mg/Kg (420mg), observou-se  $C_{max}$  de 6,4  $\mu\text{g/mL}$ , atingindo valores com potencial tóxico em duas pacientes, porém sem repercussões maternas ou fetais<sup>6</sup>. Em estudo de 23 gestantes normais a termo, submetidas a parto via vaginal sob bloqueio anestésico perineal com lidocaína, e reportaram concentração máxima de 3,22  $\mu\text{g/mL}$  aos 15 minutos<sup>4</sup>.

A área sob a curva ( $AUC^{0-\infty}$ ) determina a relação da concentração plasmática do fármaco em função do tempo. Em revisão de literatura, Little (1999), reporta uma tendência de redução da  $AUC^{0-\infty}$  na gestação. A mediana da  $AUC^{0-\infty}$  no presente estudo foi de 256,01 e 455,95  $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ , no grupo controle e diabéticas, respectivamente, com a aplicação de 200 mg de lidocaína via epidural. Descreve-se na literatura área sob a curva de 840  $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$  em trabalho com administração por via peridural, com dose média de 420mg de lidocaína<sup>18</sup> e de 460,2  $\mu\text{g}/\text{min}\cdot\text{mL}$  em administração de 400 mg de lidocaína via bloqueio perineal<sup>4</sup>.

O volume de distribuição ( $V_d/f$ ) e o *clearance* ( $Cl/f$ ) são parâmetros farmacocinéticos dependentes da dose administrada do fármaco e da biodisponibilidade da lidocaína, que, por sua vez, é dependente da via de administração. Os parâmetros  $V_d/f$  e  $Cl/f$  também sofrem alteração em função das modificações gravídicas durante a gestação.

A mediana do  $V_d/f$  da lidocaína foi de 3,26 e 2,19 L/kg em pacientes normais e diabéticas, respectivamente. Em não-gestantes, o valor referencial para  $V_d/f$  é de  $1,1 \pm 0,4$  L/Kg<sup>7</sup>. Em 1997, Dowing et al. reportaram  $V_d/f$  de 0,98 L/Kg em administração via epidural de lidocaína em gestantes normais. Quando administrada por via endovenosa, em estudo com pacientes em tratamento de arritmia cardíaca, obteve-se  $V_d/f$  de 1,1 L/Kg<sup>14</sup>. Por sua vez, quando administrada via perineal em gestantes normais, a lidocaína apresentou volume de distribuição 3,1 L/kg<sup>4</sup>.

A mediana dos valores de  $Cl/f$  da lidocaína foi de 10,61 e 5,64 mL/min/kg nas

gestantes normais e diabéticas, respectivamente. Em pacientes não-gestantes, o padrão de normalidade para o *clearance* é de  $9,2 \pm 2,4$  mL/min.Kg<sup>7</sup>. Em 1997, Dowing et al. encontraram  $Cl/f$  de 6,1 mL/min/Kg na administração via epidural de lidocaína em gestantes normais. Para Nattel, Gagne e Pineau (1987) o  $Cl/f$  foi de 9,2 mL/min/Kg quando a administração da droga foi pela via endovenosa em não-gestantes. Por sua vez, Cavalli et al. (2004) obtiveram *clearance* de 12,2 mL/min/Kg na administração via perineal em população de gestantes normais.

O desvio para a direita da curva de concentrações plasmáticas *versus* o tempo de MEGX no grupo de diabéticas em relação às normais e os dados de razões de concentrações plasmáticas de lidocaína em relação ao MEGX (razão lidocaína/MEGX em 15 e 30 minutos), que foram significativamente maiores nas pacientes diabéticas em relação às normais (58,34 *versus* 23,21 em 15 minutos e 37,52 *versus* 15,80 em 30 minutos), sugerem que o DMG inibe a metabolização da lidocaína em MEGX, justificando a redução no *clearance* aparente da lidocaína.

A meia-vida de eliminação de drogas também é indiretamente dependente da biodisponibilidade da droga e da via de administração. No presente estudo, avaliando a  $t_{1/2\beta}$  da lidocaína encontrou-se como valor mediano 202,09 minutos para o grupo controle e 272,16 minutos para as diabéticas, valores acima aos reportados na literatura em população não-gestante que é de 1,8 horas  $\pm$  0,4 h para infusões endovenosas únicas<sup>7</sup>. Utilizando-se a mesma via do presente estudo, Ramanathan et al. (1986) encontraram no grupo de gestantes sem doenças diagnosticadas uma  $t_{1/2\beta}$  180 minutos. Posteriormente, Dowing et al., (1997), também por via de administração peridural, relataram  $t_{1/2\beta}$  de 113,9 minutos. Para a via perineal em gestantes normais, o valor reportado foi de 180,0 minutos<sup>4</sup>. Em população adulta não-gestante, Nattel, Gagne e Pineau (1987) encontraram  $t_{1/2\beta}$  de  $108 \pm 24$  min, quando via de administração foi endovenosa. Essa diferença entre população

gestante e não-gestante é esperada, já que durante a gestação ocorre aumento da distribuição e da eliminação dos fármacos e, assim, aumento da  $t_{1/2\beta}$  para a maioria das drogas<sup>12</sup>.

Em relação ao MEGX, o modelo de análise foi bicompartimental. Os parâmetros analisados foram  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2\alpha}$ ,  $t_{1/2\beta}$  e  $AUC^{0-\infty}$ , cujos resultados para os grupos controle e diabéticas foram: 82,71 e 141,38 ng/mL; 44,71 e 193,15 min; 7,64 e 59,77 min, 247,28 e 492,20 min e 29,91 e 10,82  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ , respectivamente, com diferença estatística entre pacientes normais e pacientes diabéticas, exceto na meia-vida de eliminação. Administrando lidocaína via perineal em gestantes normais, Cavalli et al. (2004) reportaram os seguintes resultados em relação ao MEGX:  $C_{max}$  de 229,0 ng/mL,  $t_{1/2\alpha}$  240 minutos,  $AUC^{0-\infty}$  82,4  $\mu\text{g}/\text{min}\cdot\text{mL}$ .

A  $C_{max}$  e  $AUC^{0-\infty}$  apresentaram resultados inferiores à análise da lidocaína por se tratar de um metabólito deste fármaco. Por outro lado, a  $t_{1/2\beta}$  apresentou valores superiores nas diabéticas. Os dados encontrados no presente estudo demonstram ainda uma área sob a curva de concentração plasmática *versus* o tempo maior no grupo de diabéticas do que de gestantes normais, tanto em relação à lidocaína quanto ao MEGX (aumento de 78,10% e 261,85%, respectivamente). Esses dados, associados ao deslocamento das curvas de concentração plasmática *versus* o tempo do MEGX para a direita nas diabéticas, sugerem que o metabolismo da lidocaína em MEGX sofre influência do DMG, bloqueando parcialmente a biotransformação do fármaco original. Por outro lado, observou-se acúmulo do MEGX no grupo de diabéticas em relação ao grupo controle, sugerindo também uma inibição da metabolização do mesmo em formas secundárias.

Analisando-se conjuntamente os dados, observa-se importante influência do DMG sobre a farmacocinética da lidocaína. Para o entendimento dessa atuação, deve-se lembrar que durante a gestação, o metabolismo hepático das drogas pode estar aumentado, diminuído ou permanecer inalterado, dependendo da droga e de sua via

de metabolização, alterando assim o *clearance* da droga avaliada. E que o sistema enzimático do citocromo P450 (CYP), que compreende uma superfamília multi-gênica de enzimas, é responsável pela metabolização hepática de diversas drogas, dentre as quais a lidocaína. A isoenzima CYP3A4 foi primariamente descrita como responsável pela desetilização da lidocaína, tendo pequena ação sobre sua hidroxilação, resultando na formação do MEGX<sup>1, 22</sup>. Em estudo *in vitro*, Wang et al. (2000) determinaram que CYP1A2 é a principal isoforma envolvida no processo metabólico de desetilização da lidocaína, quando essa se encontra em baixas concentrações (5  $\mu\text{M}$  que corresponde à menor concentração plasmática terapêutica), e de hidroxilação da mesma, independente de suas concentrações.

A atividade da CYP3A4 pode ser alterada por fatores endógenos, como alterações hepáticas e doenças metabólicas ou por fatores exógenos, como administração de drogas<sup>11,27</sup>. Esses fatores, exceto pelo DMG, foram avaliados e não estavam presentes no estudo, evitando-se influência dos mesmos na farmacocinética da lidocaína e do MEGX e alterações dos resultados obtidos.

Estudos clínicos e experimentais têm mostrado que o DMG pode resultar em alterações na atividade de diversas enzimas, dentre as quais do sistema citocromo P450 (CYP), provocando modificações na expressão de suas isoformas, suprimindo-as ou ativando-as com conseqüentes mudanças no metabolismo de fármacos dependentes da função deste sistema<sup>20,5,13</sup>.

Pesquisas experimentais confirmaram a influência do DM induzido em ratos determinando a supressão da expressão de diversas isoformas do sistema CYP, através da atuação principalmente do glucagon e de seu segundo mensageiro AMP-cíclico na “*down-regulation*” dessas enzimas<sup>9</sup>. Postula-se que a insulina determine efeito contrário em relação à regulação dessas isoenzimas, normalizando suas ações suprimidas ou estimuladas pelo DM descompensado ou pela ação do glucagon<sup>21,28,29</sup>. Estudo com pacientes não-gestantes hipertensos e diabéticos Tipo 2, utilizando a lidocaína como fármaco marcador da atividade *in vivo* do CYP3A4,

demonstrou que o DM tipo 2 inibe o sistema enzimático CYP3A4 com conseqüente redução do *clearance* da droga<sup>13</sup>.

Portanto, os dados do presente estudo sugerem que a metabolização da lidocaína em MEGX está parcialmente inibida por influência do DMG sobre seu sistema enzimático, determinando queda do *clearance*. Além de que, possivelmente, possa estar ocorrendo inibição também da hidroxilação da lidocaína em 3-hidroxilidocaína, processo dependente da CYP1A2, com conseqüente acúmulo da lidocaína no grupo de diabéticas. Outro ponto a ser levantado é que a formação de outros metabólitos a partir do MEGX (não avaliados no presente estudo) também tenha sido inibida pelo DMG, causando assim o acúmulo do MEGX nessas pacientes.

### Conclusões

Os dados obtidos e analisados com os métodos utilizados no presente estudo permitem as seguintes conclusões:

- A lidocaína apresenta rápida passagem do espaço epidural para a corrente sanguínea, havendo detecção dessa droga no plasma materno 1 minuto após sua administração.
- A administração via epidural de 200 mg de lidocaína determina concentrações plasmáticas máximas que não atingem dose terapêutica, sendo segura em termos de toxicidade em gestantes normais e diabéticas.
- O volume de distribuição aparente da lidocaína com administração via epidural em gestantes diabéticas foi considerado reduzido em comparação com as gestantes normais.
- A redução do *clearance* aparente da lidocaína no grupo de diabéticas em relação ao grupo controle sugere que o DMG inibe as isoformas enzimáticas CYP1A2 / CYP3A4, responsáveis pela metabolização desse fármaco.

### Referências

1. Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III A4. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989;46 (5):521-527.
2. Bernards CM. Epidural and Spinal Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1-43.
3. Braid DP, Scott DB. Dosage of lignocaine in epidural block in relation to toxicity. *British Journal of Anaesthesia* 1966;38(8):596-602.
4. Cavalli RC, Lanchote VL, Duarte G, Moisés ECD, Prado MFM, Duarte LB, Cunha SP. Pharmacokinetics and transplacental transfer of lidocaine and its metabolite for perineal analgesic assistance to pregnant women. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2004;60(8):569-574.
5. Cheng PY, Morgan ET. Hepatic cytochrome P450 regulation in disease states. *Current Drug Metabolism* 2001;2(2):165-183.
6. Downing JW, Johnson HV, Gonzalez HF, Arney TL, Herman NL, Johnson RF. The pharmacokinetics of epidural lidocaine and bupivacaine during cesarean section. *Anesthesia and Analgesia* 1997;84:527-32.
7. Gilman GA, Hardman JG, Limbird LE. Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. United States: The McGraw-Hill Companies; 2001. p.1754.
8. Hodgkinson R, Husain FJ. Obesity and cephalad spread of analgesia following epidural administration of bupivacaine for cesarean section. *Anesthesia and Analgesia* 1980;59(2):89-92.
9. Iber H, Li-Masters T, Chen Q, Yu S, Morgan ET. Regulation of hepatic cytochrome P450 2C11 via cAMP: implications for down-regulation in diabetes, fasting and inflammation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001;297(1):174-180.
10. Isohanni MH, Neuronen PJ, Palkama VJ, Olkkola KT. Effect of erythromycin and intravenous lignocaine on the pharmacokinetics of intravenous lignocaine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998;54(7):561-565.

11. Kivisto KT, Kroemer HK. Use of probe drugs as predictors of drug metabolism in humans. *Journal of Clinical Pharmacology* 1997;37(1 Suppl): S40– S48.
12. Little BB. Pharmacokinetics during pregnancy: Evidence – based maternal dose formulation. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93(5):858-868.
13. Marques MP, Coelho EB, Dos Santos NA, Geleilate TJ, Lanchote VL. Dynamic and kinetic disposition of nisoldipine enantiomers in hypertensive patients presenting with type-2 diabetes *mellitus*. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002;58(9):607-614.
14. Nattel S, Gagne G, Pineau M. The pharmacokinetics of lignocaine and b-adrenoreceptor antagonists in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Pharmacokinetics* 1987;13(5):293–316.
15. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Palatini P. Effect of the CYP3A4 Inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003;55(1):86-93.
16. Preston RA, Chung M, Gaffney M, Alonso A, Baltodano NM, Epstein M. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in hypertensive patients with and without type II diabetes *mellitus*. *Journal of Clinical Pharmacology* 2001;41(11):1215-1224.
17. Preston RA, Epstein M. Effects of diabetes on cardiovascular drug metabolism. Emerging clinical implications. *Diabetes Care* 1999;22(6):982-988.
18. Ramanathan J, Bottorff M, Jeter JN, Khalil M, Sibai BM. The pharmacokinetics and maternal and neonatal effects of epidural lidocaine in preeclampsia. *Anesthesia and Analgesia* 1986;65:120-126.
19. Reynolds F, Taylor C. Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine: a comparison with lignocaine during continuous epidural analgesia. *Anesthesia* 1970;25(1):14-23.
20. Schenkman JB. Induction of diabetes and evaluation of diabetic state on P450 expression. *Methods in Enzymology* 1991;206:325-331.
21. Shimojo N. Cytochrome P450 changes in rats with streptozocin-induced diabetes. *International Journal of Biochemistry* 1994;26(10):1261-1268.
22. Sotaniemi EA, Rautio A, Bäckström M, Arvela P, Pelkonen O. CYP3A4 and CYP2A6 activities marked by the metabolin of lignocaine and coumarin in patients with liver and kidney diseases and epileptic patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995;39(1):71-76.
23. Sweetman SC. *Martindale: The complete drug reference*. 33rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2002. p. 1313-1317.
24. Wang JS, Backman JT, Wen X, Taavitsainen P, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Fluvoxamine is a more potent inhibitor of lidocaine metabolism than ketoconazole and erythromycin *in vitro*. *Pharmacology and Toxicology* 1999;85(5):201–205.
25. Wang JS, Backman JT, Taavitsainen P, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine n-deethylation and 3-hydroxylation in humans. *Drug Metabolism and Disposition* 2000;25(8):959-965.
26. Wildsmith JA, Strichartz C. Local anesthetic drugs-An historical perspective. *British Journal of Anaesthesia* 1984;56(9):937-939.
27. Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, Van den Anker JN. Cytochrome P450 3A. Ontogeny and drug disposition. *Clinical Pharmacokinetics* 1999;37(6):485–505.
28. Woodcroft KJ, Novak RF. Insulin differentially affects xenobiotic-enhanced, cytochrome P-450 (CYP)2E1, CYP2B, CYP3A, and CYP4A expression in primary cultured rat hepatocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999;289(2):1121-1127.
29. Woodcroft KJ, Novak RF. The role of phosphatidylinositol 3-kinase, Src kinase, and protein kinase: A signaling pathways in insulin and glucagon regulation of CYP2E1 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;266(2):304–307.