

Evaluation of the addition of tramadol on lidocaine-induced motor block regression time. Experimental study in rats*

Avaliação da adição do tramadol sobre o tempo de regressão do bloqueio motor induzido pela lidocaína. Estudo experimental em ratos

Angela Maria Sousa¹, Martim M Cutait², Hazem Adel Ashmawi³

*Recebido do LIM-08 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Tramadol blocks somatosensory potentials *in vitro* and may be associated to local anesthetics to improve analgesic quality. This study aimed at evaluating whether tramadol changes lidocaine motor block regression in two different concentrations.

METHOD: Male Wistar rats weighing 250 to 300 g were submitted to sciatic nerve block guided by percutaneous nerve stimulation. Animals were distributed in four groups (n = 5 per group): 2% lidocaine (GI), 0.5% lidocaine (GII), 2% lidocaine/1.25 mg tramadol (GIII), 0.5% lidocaine/1.25 mg tramadol (GIV). Partial and total motor block regression times were evaluated.

RESULTS: All animals had total motor block when awakening from anesthesia, which has totally regressed during the observation period. Total regression time of 2% lidocaine was 41 ± 1.71 minutes, 0.5% lidocaine was 25.26 ± 0.83 minutes, 2% lidocaine/tramadol was 46.06 ± 0.88 minutes and 0.5% lidocaine/tramadol was 36.15 ± 1.18 minutes. The association of 0.5% lidocaine and 1.25 mg tramadol was more effective as compared to 0.5% lidocaine alone. Data are presented in mean ± mean standard error (mse), considering significant p < 0.05 using ANOVA followed by Tukey test.

CONCLUSION: Tramadol has effects similar to local anesthetics and, when used as adjuvant of lidocaine, prolongs motor block duration in rats.

Keywords: Lidocaine, Nervous block, Tramadol.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O tramadol bloqueia potenciais somatossensitivos *in vitro* e pode ser associado a anestésicos locais com o intuito de melhorar a qualidade da analgesia. O objetivo deste estudo foi avaliar se o tramadol altera o tempo de regressão do bloqueio motor da lidocaína em duas diferentes concentrações.

MÉTODO: Ratos machos da linhagem Wistar, pesando de 250 a 300 g, foram submetidos a bloqueio de nervo ciático guiado por neuroestimulação percutânea. Os animais foram distribuídos em quatro grupos (n = 5 por grupo): lidocaína a 2% (GI), lidocaína a 0,5% (GII), lidocaína a 2% / tramadol 1,25 mg (GIII), e lidocaína a 0,5% / tramadol 1,25 mg (GIV). Foram avaliados tempo de regressão parcial e tempo de regressão completa do bloqueio motor.

RESULTADOS: Todos os animais apresentavam bloqueio motor completo no momento do despertar da anestesia, que regrediu completamente durante o período de observação. O tempo de regressão completa do efeito da lidocaína a 2% foi 41 ± 1,71 minutos, lidocaína a 0,5% foi 25,26 ± 0,83 minutos, lidocaína a 2% / tramadol foi 46,06 ± 0,88 minutos e lidocaína a 0,5% / tramadol foi 36,15 ± 1,18 minutos. A associação da lidocaína a 0,5% ao tramadol 1,25 mg foi mais eficaz que lidocaína a 0,5% isoladamente. Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média (epm). Considerou-se significativo p < 0,05 usando a ANOVA seguido do teste de Tukey.

CONCLUSÃO: Tramadol possui efeitos semelhantes a anestésicos locais e, quando usado como adjuvante da lidocaína, prolonga a duração do bloqueio motor em ratos.

Descritores: Bloqueio nervoso, Lidocaína, Tramadol.

INTRODUÇÃO

O tramadol (1-RS, 2RS) -2 - [(dimetil-amino)-metil] -1 - (3-metoxifenil)-ciclohexanol cloridrato é um fármaco de ação central comercializado como mistura racêmica de dois enantiômeros [(+) e (-) tramadol]. O grupamento metil na parte fenólica da molécula é responsável pela atividade agonista opioide, cuja afinidade por receptores μ é cerca de 6.000 vezes inferior à morfina, 100 vezes inferior ao dextropropoxifeno e 10 vezes inferior à codeína¹. Após administração sistêmica, o tramadol é desmetilado pelo sistema de citocromos P450 em o-desmetil-tramadol (M1), metabólito ativo, que possui atividade agonista em receptores μ 200 vezes superior à molécula original². Possui efeito farmacológico semelhante aos anestésicos locais, bloqueando condução de potenciais de ação em

1. Chefe de Equipe do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
2. Médico Anestesiologista do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
3. Professor Livre Docente da Universidade de São Paulo (USP); Supervisor da Equipe de Controle de Dor do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). SP, Brasil.

Apresentado em 25 de março de 2013.
Aceito para publicação em 03 de junho de 2013.

Endereço para correspondência:
Dra. Angela Maria Sousa
Av. Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 255, 8º Andar PAMB - Serviço de Anestesia
Cerqueira Cesar
05403-000 São Paulo, SP.
E-mail: angela-sousa@uol.com.br

nervos isolados³. Por via subaracnoidea suprime potenciais somatossensitivos de medula espinhal⁴ e, após injeção perineural, causa bloqueio motor completo⁵. Em estudo anterior⁵, foram descritas diferentes intensidades de bloqueio motor induzidas por tramadol administrado por via perineural em nervo ciático de ratos, em que se observou bloqueio motor induzido por 5 mg de tramadol semelhante ao bloqueio motor induzido por lidocaína a 2%⁵.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a possibilidade de o tramadol potencializar a duração e intensidade do bloqueio motor induzido por lidocaína a 0,5% e a 2% administrada perineural via percutânea em nervo ciático de ratos. O parâmetro utilizado foi o tempo de regressão do bloqueio motor.

MÉTODO

Foram utilizados 20 ratos machos da linhagem Wistar, pesando de 250 a 300 g, colocados aos pares em gaiolas, com ciclo claro-escuro de 12 horas. Água e alimento foram fornecidos *ad libitum*. Os animais eram provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e os experimentos foram realizados no LIM-08 da FMUSP, após aclimação no ambiente de estudo durante 30 minutos.

Técnica anestésica: os animais foram instalados em câmara fechada, em que a mistura de isoflurano a 4% em oxigênio fornecida por vaporizador calibrado foi administrada para indução anestésica – a manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano a 1% por meio de máscara facial para permitir a realização do bloqueio do nervo ciático. Bloqueio do nervo ciático: depois de anestesiados, o grande trocânter do fêmur direito foi localizado por palpação e uma agulha de 2,5 cm sem bisel (BBraun, Alemanha) conectada a um neuroestimulador Stimuplex (BBraun, Brasil) para localização do nervo ciático direito. A agulha foi introduzida a 1 mm da haste femoral direita, na chanfradura que se situa entre o grande trocânter e a tuberosidade isquiática e, em seguida, direcionada para o ísquio. Um eletrodo terra foi fixado à orelha direita e a agulha conectada a um cabo elétrico que fornecia corrente inicial de intensidade de 0,6 mA, capaz de promover a contração da musculatura da coxa direita, a qual era progressivamente mais intensa quanto maior a proximidade do nervo ciático. Efetuava-se redução da corrente para 0,2 mA observando-se a manutenção do padrão de resposta de contração muscular, e com auxílio de microseringa de Hamilton, 50 µL de lidocaína (Grupos I e II) ou tramadol/lidocaína (Grupos III e IV) eram administrados pela extensão lateral da agulha previamente preenchida (15 µL). Após a administração do fármaco, a extensão era lavada com 15 µL de solução fisiológica.

Avaliação do bloqueio motor: registrou-se o tempo adquirido para a reversão progressiva e completa do bloqueio motor caracterizado por observação da marcha dos animais. Valores de 0 a 3 foram atribuídos pelos seguintes critérios: 0 = ausência completa de bloqueio motor, marcha sem alterações; 1 = bloqueio motor mínimo, anda normalmente, mas existe inversão ou inversão da pata; 2 = bloqueio motor moderado, traciona a pata usando a musculatura da coxa, mas a pata está flácida e não suporta o aspecto plantar na superfície; 3 = bloqueio motor completo, pata completamente flácida.

Desenho experimental: os animais foram alocados em quatro grupos de estudos distintos. O primeiro grupo (GI) foi submetido a bloqueio de nervo ciático com lidocaína a 2%. O segundo grupo

(GII) recebeu lidocaína a 0,5%, enquanto o terceiro grupo (GIII) recebeu solução de lidocaína a 2% e 1,25 mg de tramadol. O quarto grupo (GIV) recebeu solução de lidocaína a 0,5% associado a 1,25 mg de tramadol. Avaliaram-se a duração e a intensidade de bloqueio motor nos quatro grupos. A concentração de tramadol utilizada foi baseada em estudo prévio, que observou a ocorrência de mínimo bloqueio motor com uma concentração de tramadol de 2,5%, sem alteração da capacidade do animal em promover elevação da pata.

Análise estatística

Os dados são apresentados como média ± EPM (erro padrão da média) de 5 animais em cada grupo e analisados por ANOVA seguido de teste de Tukey para comparação múltipla, com auxílio do *software* GraphPad Prism versão 5.0. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo número 051/2002).

RESULTADOS

O bloqueio do nervo ciático foi realizado conforme técnica descrita por Sousa e col.⁵ de acordo com as recomendações éticas da IASP para estudo em animais conscientes⁶. O tempo de despertar dos ratos após a interrupção do fornecimento de isoflurano foi semelhante entre os quatro grupos (2,13 ± 0,18, 2,33 ± 0,25, 2,58 ± 0,22, 2,47 ± 0,31 minutos, para lidocaína a 2%, lidocaína a 0,5% lidocaína a 2% / tramadol, e lidocaína a 0,5% / tramadol), respectivamente GI, GII, GIII, GIV.

Em todos os grupos, os animais apresentaram bloqueio motor completo no momento do despertar (grau 3).

O tempo de regressão completa do bloqueio motor da lidocaína a 2% (41 ± 1,71 minutos) foi significativamente superior ao da lidocaína a 0,5% (25,26 ± 0,83 minutos) ($p < 0,05$). O tramadol associado à lidocaína prolongou o tempo de regressão completa do bloqueio motor induzido pela lidocaína a 0,5% (36,16 ± 1,19 versus 25,26 ± 0,83 minutos, para tramadol / lidocaína a 0,5% e lidocaína a 0,5%, respectivamente) ($p < 0,05$), mas não alterou de modo significativo o tempo total de bloqueio motor induzido por lidocaína a 2% (46,06 ± 2,88 versus 41 ± 1,71 minutos, para tramadol / lidocaína a 2% e lidocaína a 2%, respectivamente) ($p > 0,05$) (Gráfico 1).

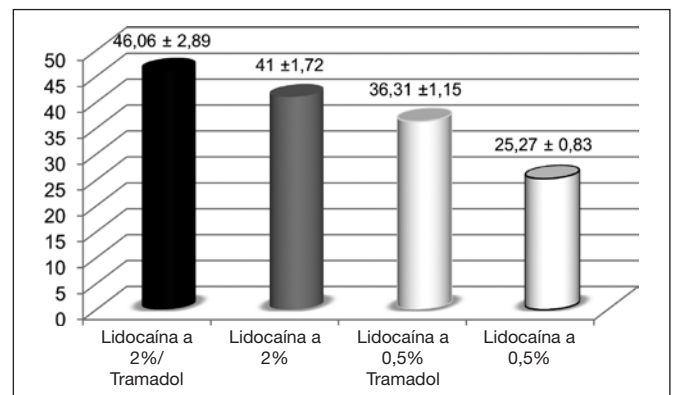


Gráfico 1 – Tempo (em minutos) de regressão de bloqueio motor induzido por lidocaína em nervo ciático de ratos.

Tabela 1 – Duração do bloqueio motor.

	Tempo de Despertar	Grau 3 de Bloqueio	Grau 2 de Bloqueio	Grau 1 de Bloqueio	Grau 0 de Bloqueio
Lidocaína a 2%	128,4 ± 11,2	284 ± 12,78	555 ± 36,84	1147,6 ± 50,18	2460 ± 106,76
Lidocaína a 0,5%	140,2 ± 15,47	232 ± 6,44	394,4 ± 16,2	693,8 ± 54,3	1516,2 ± 50
Lidocaína a 2% + tramadol	155 ± 13,22	411,2 ± 21,97*	706,8 ± 30,1	1370 ± 48,6	2764 ± 173
Lidocaína a 0,5% + tramadol	148,4 ± 19	303 ± 10,4'	816 ± 16	1509 ± 67	2170 ± 69

O tramadol associado à lidocaína a 2% aumentou a duração do bloqueio motor intenso em comparação à lidocaína 2% isoladamente; $p < 0,05$.

A adição de tramadol 1,25 mg à solução de lidocaína a 0,5% aumentou significativamente a duração do efeito de lidocaína a 0,5% isoladamente ($p < 0,05$). ANOVA seguida de teste de Tukey.

O tempo de regressão do bloqueio motor grau 3 para grau 2, no entanto, foi maior no grupo de animais que recebeu a associação de lidocaína a 2% com tramadol (6,85 ± 0,36 minutos) quando comparado à administração de lidocaína a 2% isoladamente (4,73 ± 0,21 minutos) ($p < 0,05$) (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A administração de soluções anestésicas próximas a nervos periféricos ou plexos neurais induz a anestesia mais duradoura em comparação aos bloqueios de neuroeixo, a depender das características físicas do agente e da presença ou não de vasoconstritores⁷. Combinações de anestésicos locais a adjuvantes, como epinefrina⁸, cetamina⁹, neostigmina¹⁰, clonidina¹¹, opioides e dexmedetomidina¹², têm por finalidade prolongar o tempo de analgesia, permitir a utilização de anestésicos locais em baixas concentrações e subsequente redução de efeitos deletérios do fármaco.

No presente estudo, avaliou-se a duração da regressão completa do bloqueio motor induzida por concentrações distintas de lidocaína em nervo periférico misto, composto de fibras sensitivas e motoras, de variados diâmetros, que possuem diferentes sensibilidades aos anestésicos locais. Pelos resultados obtidos, fica evidente que a adição do tramadol à lidocaína aumentou a duração do bloqueio motor. Estudos prévios relatam significativa melhora na qualidade da analgesia com tramadol associado à ropivacaína¹³ e bupivacaína por via intra-articular¹⁴, assim como lidocaína em bloqueio de plexo braquial em cirurgias ortopédicas em humanos¹⁵, sem que houvesse menção, pelos autores, da duração do bloqueio motor. No presente estudo, foi demonstrado que o bloqueio motor induzido por lidocaína a 0,5%, mas não na concentração de 2%, foi prolongado com adição de tramadol. Tal efeito pode ter ocorrido por ação do tramadol sobre vias adrenérgicas perineurais, prolongando o tempo de ação da lidocaína sobre as fibras do nervo ciático¹⁶. A possibilidade mais provável para tal efeito, contudo, é a atuação do tramadol na cinética do canal de sódio, em que reduz a excitabilidade neural¹⁷, cujo mecanismo é possivelmente distinto da lidocaína¹⁶ e não completamente esclarecido. Além disso, *in vitro*, o tramadol bloqueia a condução de potenciais somatossensitivos neurais¹⁷ e possui efeito anestésico local tão eficaz quanto prilocaína a 2%¹⁸. Quando aplicado diretamente sobre o nervo ciático, bloqueia a condução neural de modo dose dependente³ com menor potência que a lidocaína¹⁶, sendo a proximidade das bainhas neurais essencial para o efeito sinérgico¹⁹.

Não se encontrou de modo significativo, aumento da duração total do efeito da lidocaína a 2% no modelo utilizado. No entanto, os

animais que receberam a associação de tramadol à lidocaína a 2% obtiveram bloqueio neural profundo (grau 3) por tempo mais prolongado que aqueles submetidos à injeção isolada de lidocaína a 2%, que poderia ser compreendida como medida indireta da intensidade de bloqueio motor. Uma hipótese a se contemplar para a ocorrência deste fenômeno talvez seja a participação do tramadol na fase inicial do bloqueio de condução, cuja duração do bloqueio é limitada pela potência do fármaco. Do ponto de vista clínico, associar tramadol à anestesia locorregional talvez possa reduzir o estresse cirúrgico e melhorar a recuperação pós-operatória em humanos, devido às vantagens fisiológicas que tais técnicas oferecem e à possibilidade de alta hospitalar precoce²⁰. No entanto, houve limitação pela técnica e modelos estudados, por conta da impossibilidade de se mensurar o tempo de instalação do bloqueio nos animais.

CONCLUSÃO

Os atuais resultados permitem concluir que o tramadol pode ser utilizado como adjuvante da lidocaína, prolongando o tempo de recuperação do bloqueio motor em ratos, possivelmente por mecanismo semelhante o anestésico local.

REFERÊNCIAS

- Bamigbade TA, Langford RM. Tramadol hydrochloride: an overview of current use. *Hosp Med*. 1998 May;59(5):373-6.
- Raffa RB, Friderichs E, Reinmann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260(1):275-85.
- Katsuki R, Fujita T, Koga A, et al. Tramadol, but not its major metabolite (mono-O-desmethyl tramadol) depresses compound action potentials in frog sciatic nerves. *Br J Pharmacol*. 2006;149(3):319-27.
- Tsai YC, Chang PJ, Jou IM. Direct Tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1547-51.
- Sousa AM, Ashmawi HA, Costa LS, et al. Percutaneous sciatic nerve block with tramadol induces analgesia and motor blockade in two animal pain models. *Br J Med Biol Res*. 2012;45(2):147-52.
- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983;16(2):109-10.
- Katz S, Drum M, Reader A, et al. A Prospective, randomized, double-blind comparison of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine, 4% prilocaína with 1:200,000 epinephrine, and 4% prilocaína for maxillary infiltrations. *Anesth Prog*. 2010;57(2):45-51.
- Connelly NR, Freiman JP, Lucas T, et al. Addition of epinephrine to epidural bupivacaine infusions following initiation of labor analgesia with epidural fentanyl. *J Clin Anesth*. 2011;23(4):265-9.
- Schnabel A, Poepping DM, Kranke P, et al. Efficacy and adverse effects of ketamine as an additive for paediatric caudal anaesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2001;107(4):601-11.
- Taheri R, Shayeghi S, Razavi SS, et al. Efficacy of bupivacaine-neostigmine and bupivacaine-tramadol in caudal block in pediatric inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(9):866-72.
- Bazin M, Bonnin M, Storme B, et al. Addition of clonidine to a continuous patient-controlled epidural infusion of low-concentration levobupivacaine plus sufentanil in primiparous women during labour. *Anaesthesia*. 2001;66(9):769-79.
- Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, et al. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology*. 2009;111(5):1111-9.

13. Günes Y, Seçen M, Özcengiz D, et al. Comparison of caudal ropivacaine, ropivacaine plus ketamine and ropivacaine plus tramadol administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(7):557-63.
14. Zeidan A, Kassem R, Nahleh N, et al. Intraarticular tramadol-bupivacaine combination prolongs the duration of postoperative analgesia after outpatient arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*. 2008;107(1):292-9.
15. Kaabachi O, Ouezini R, Koubaa W, et al. Tramadol as an adjuvant to lidocaine for axillary brachial plexus block. *Anesth Analg*. 2009;108(1):367-70.
16. Mert T, Gunes Y, Ozcengiz D, et al. Comparative effects of lidocaine and tramadol on injured peripheral nerves. *Eur J Pharmacol*. 2006;543(1-3):54-62.
17. Dalkilic N, Tuncer S, Bariskaner H, et al. Effect of tramadol on the rat nerve conduction: a numerical analysis and conduction velocity distribution study. *Yakugaku Zasshi*. 2009;129(4):485-93.
18. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, et al. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1461-4.
19. Kumar M, Batra YK, Panda NB, et al. Tramadol added to bupivacaine does not prolong analgesia of continuous psoas compartment block. *Pain Pract*. 2009;9(1):43-50.
20. Carli F, Kehlet H, Baldini G, et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(1):63-72.

Evaluation of the addition of tramadol on lidocaine-induced motor block regression time. Experimental study in rats

Avaliação da adição do tramadol sobre o tempo de regressão do bloqueio motor induzido pela lidocaína. Estudo experimental em ratos

Angela Maria Sousa, Martim M Cutait, Hazem Adel Ashmawi

Rev Dor. São Paulo, 2013;14(2):130-3

No artigo referenciado, o gráfico 1 foi publicado com erro.

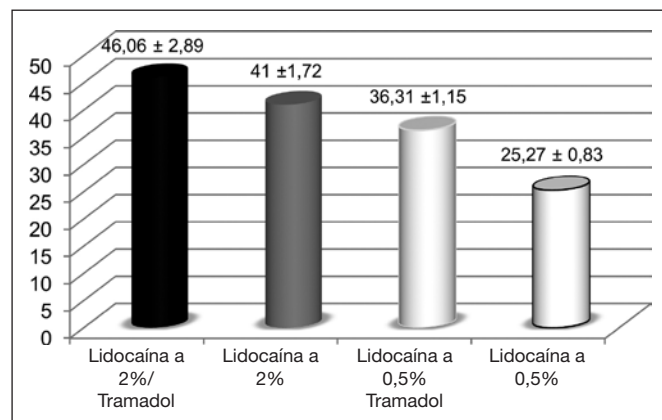


Gráfico 1 – Tempo (em minutos) de regressão de bloqueio motor induzido por lidocaína em nervo ciático de ratos.

Atenciosamente,
Angela Maria Sousa