

**EFEITO ANESTÉSICO LOCAL DO TRIFLUPERIDOL E DA ATROPINA.
COMPARAÇÃO COM A BUPIVACAÍNA
LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY OF TRIFLUPERIDOL AND ANTROPINE. COMPARISON WITH BUPIVACAINE.**

*Antonio Marcelo Barbante Casella**
*Flavio Eduardo Trigo Rocha**
*Zuleica Bruno Fortes***

RESUMO: A atividade analgésica do trifluperidol e da atropina foi estudada usando o dolorímetro de Hardy Wolff Goodell. As referidas drogas provocaram aumento do tempo de reação de ratos à exposição luminosa somente quando administradas localmente. Por via intraperitoneal, não houve alteração do tempo de reação, descartando-se assim um efeito analgésico sistêmico.

A atividade anestésica local do trifluperidol e da atropina foi estudada utilizando o método de indução de pápulas em cobaias. O efeito do trifluperidol foi considerado bastante semelhante ao da bupivacaína, tendo a atropina sido menos potente. Um efeito sistêmico foi descartado pois a reação normal ao estímulo estava presente ao redor da pápula.

Os autores concluíram que, semelhantemente a outras butirofenonas, o trifluperidol também é capaz de induzir anestesia local. Esta atividade é comparável à da bupivacaína, sendo a atropina menos potente.

UNITERMOS: Trifluperidol; Atropina; Atividade Anestésica local.

SUMMARY: The analgesic activity of trifluperidol and atropine was studied using the Hardy-Wolff-Goodell dolorimeter. By this method the drugs were able to enhance the rat time reaction to light exposure only when administered locally, in the tail. By the intraperitoneal route, trifluperidol and atropine did not alter the time reaction, so a systemic analgesic activity has been discarded.

The local anesthetic activity of trifluperidol and atropine was studied using the guinea-pig wheal test. By this method, the action of trifluperidol was considered similar to that of the local anesthetic, bupivacaine while atropine was less potent. A systemic action has been discarded since the animal's normal reaction was presente nearby the wheal.

The authors concluded that similarly to other butyphenones trifluperidol also has a local anesthetic activity, comparable to that of bupivacaine. Atropine however was less potent.

KEY WORDS: Trifluperidol, Atropine, Local anesthetic activity

INTRODUÇÃO

As butirofenonas são drogas utilizadas em terapêutica como neurolépticos, sendo suas propriedades farmacológicas consideradas bastante semelhantes à dos neurolépticos derivados da fenotiazina.¹¹ A atividade anestésica local de algumas butirofenonas como droperidol¹⁰ e haloperidol^{6,5} foi descrita por diferentes autores. Na literatura entretanto, não se encontram referências sobre a atividade anestésica local do trifluperidol, outra droga do grupo das butirofenonas.

O trifluperidol é capaz de bloquear a contração muscular induzida por vários agonistas em músculos lisos isolados.^{11, 1, 8} Esta atividade antagonista do trifluperidol foi considerada bastante semelhante à dos anestésicos locais.⁸

A atividade anestésica local pode ser induzida por outros tipos de drogas como as drogas antimuscarínicas. A atropina, uma antimuscarínico clássico, é capaz de provocar anestesia local,³ podendo potencializar a procaína,¹³ apesar de SKILLEN¹⁴ ter obtido resultado negativo.

Em estruturas isoladas, a atropina, quando utilizada em concentrações maiores do que aquelas necessárias para bloquear os receptores muscarínicos, inibe os efeitos de vários agonistas não-muscarínicos.⁷

No presente trabalho, estudou-se a atividade anestésica local do trifluperidol e da atropina em comparação com a da bupivacaína, droga anestésica local de uso corrente em terapêutica, tendo em vista a semelhança de ação do trifluperidol, da atropina e dos anestésicos locais na contração do músculo liso.

MATERIAL E MÉTODOS

A atividade anestésica local do trifluperidol e da atropina foi estudada e comparada com a da bupivacaína, utilizando o método de indução de pápulas em cobaias e o dolorímetro de Hardy-Wolff-Goodell.

Animais: Foram utilizados ratos Wistar, fêmeas adultas, pesando entre 250 a 400 g e cobaias fêmeas adultas, pesando entre 300 e 500 g.

MÉTODO DE INDUÇÃO DE PÁPULAS EM COBAIAS

Foi utilizado o método descrito por BULBRING & WAJDA (1945)². Consiste na estimulação mecânica de pápulas formadas pela administração sub-cutânea das substâncias a serem testadas. As respostas a estímulos aplicados no centro de cada pápula foram anotadas a intervalos de 5 minutos durante 30 minutos, após administração sub-cutânea

Depto. de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP).

* Estagiários do Depto. de Farmacologia em 1980. Atualmente acadêmicos do 6º ano da Fac. de Medicina da USP.

** Prof. Livre-Docente do Depto. de Farmacologia do ICB/USP.

de um volume de 0,2 ml de trifluperidol nas concentrações de 0,05; 0,1; 0,25 e 0,5%; atropina 0,25; 0,5; 1,0 e 2,0% ou bupivacaina 0,05; 0,1; 0,25 e 0,5%. O teste foi realizado 30 minutos após a administração das drogas em estudo. Os resultados foram expressos como média das somatórias de estímulos (total de 36) que não provocam a resposta característica do animal durante os 30 minutos. Para cada uma das concentrações das drogas, foram utilizadas seis cobaias. O teste foi também realizado vinte e quatro horas após a administração das drogas para se estudar a reversibilidade do efeito observado.

ESTUDOS REALIZADOS UTILIZANDO O DOLORÍMETRO DE HARDY-WOLFF-GODELL.

O dolorímetro de Hardy-Wolff-Goodell foi usado para se registrar o tempo de reação de ratos expostos à luz (400

MC/cm²/seg). Para se evitar o condicionamento dos animais, cada rato foi colocado uma só vez sob o feixe luminoso. O ponto final da reação foi definido como o tempo no qual havia retirada abrupta da cauda de sob o feixe. O animal cujo tempo de reação fosse maior que quarenta segundos era desprezado procurando-se, dessa forma, evitar lesão nervosa que poderia provocar resultados falsos-negativos.

Os tempos de reação foram determinados 15 a 30 minutos após a administração das drogas em estudo ou salina (controle). Os animais receberam volume fixo de 0,2ml de solução salina; trifluperidol nas concentrações de 0,25 e 0,5%; atropina 1 e 2% ou bupivacaina 0,5%, localmente na cauda ou intraperitonealmente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos em cada grupo foram comparados com aqueles dos respectivos controles, utilizando o teste "t" de Student.¹⁵

DROGAS

Atropina, sulfato (Sigma); bupivacaina, cloridrato (Lepetit); trifluperidol (Johnson & Johnson).

Valores médios (± e.p.m.) do tempo de reação, em segundos, desde o início até o ponto final da reação ao estímulo luminoso, em ratos que receberam trifluperidol (TP), atropina (ATR) ou bupivacaina (BU).

TABELA II

via de administração	grupo TP 0.25% - 15'		grupo TP 0.25% - 30'		grupo ATR 1.0% - 15'		grupo ATR 2.0% - 15'	grupo BU 0.5% - 15'
	X	X	X	X	X	X	X	X
	Controle	Controle	Controle	Controle	Controle	Controle	Controle	Controle
local	18,9 ± 3,6(10)	15,1 ± 2,0(9)	21,6 ± 4,4(9)*	34,1 ± 5,7(8)*	18,1 ± 3,2(7)	18,3 ± 2,1(10)*	14,3 ± 1,5(10)*	
	X	X	X	X	X	X	X	X
	11,7 ± 2,1(9)	13,6 ± 1,4(8)	6,9 ± 1,6(10)	11,8 ± 1,8(10)	17,4 ± 3,3(7)	10,0 ± 1,5(10)	8,0 ± 0,7(10)	
intraperitoneal	15,1 ± 1,2(9)		11,8 ± 0,9(9)	11,7 ± 4,1(9)		10,2 ± 1,7(10)		
	X		X	X		X		
	11,1 ± 1,3(8)		11,1 ± 1,4(10)	14,2 ± 4,7(10)		12,6 ± 0,8(10)		

() - número de animais utilizados

* - p < 0.01 (em comparação com o respectivo controle)

e.p.m. - erro padrão da média

RESULTADOS

Estudos realizados utilizando o método de indução de pápulas em cobais.

As médias das somatórias (± erro padrão da média) de estímulos mecânicos que não provocaram a resposta característica dos animais durante os 30 minutos de experimentação, após administração de trifluperidol, atropina e bupivacaina estão apresentadas na tabela I.

Após 24 horas da administração de trifluperidol ou atropina, o efeito anestésico local desses compostos estava totalmente ausente, pois os animais apresentaram resposta positiva a todos os estímulos aplicados.

TABELA I

Médias das somatórias (± e.p.m.) de estímulos (total de 36 em 30 minutos) que não provocaram resposta em cobaias que receberam trifluperidol, atropina ou bupivacaina por via subcutânea, trinta minutos antes do experimento. Seis animais foram utilizados em cada um dos subgrupos.

concentração	TRIFLUPERIDOL	ATROPINA	BUPIVACAÍNA
0.05 %	28.2 ± 5.4	-	6.7 ± 3.3
0.10 %	23.3 ± 6.4	-	16.5 ± 7.2
0.25 %	30.5 ± 3.1	6.2 ± 2.8	34.2 ± 0.9
0.50 %	32.8 ± 1.7	6.8 ± 1.6	34.5 ± 1.3
1.0 %	-	16.6 ± 3.0	-
2.0 %	-	19.8 ± 4.2	-

e.p.m. - erro padrão da média

Estudos realizados utilizando o dolorímetro de Hardy-Wolff-Goodell.

As médias (± erro padrão da média) dos tempos de reação em segundos desde o início da exposição à luz até o ponto final da reação obtidas em cada subgrupo de animais que receberam trifluperidol, atropina ou bupivacaina estão apresentadas na tabela II.

DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstram claramente que tanto o trifluoperidol quanto a atropina induzem anestesia local em ratos e cobaias. Esta atividade já está presente 30 minutos após a administração das referidas drogas; é totalmente reversível, estando ausente 24 horas após a administração.

A potência anestésica local do trifluoperidol foi comparável à da bupivacaina sendo a atropina menos potente.

Um efeito anelgésico sistêmico foi descartado pois a administração do trifluoperidol e da atropina por via intraperitoneal, na mesma dose administrada localmente, não alterou a resposta ao estímulo doloroso.

JANSSEN(1961),¹¹ estudando em comundongos a atividade analgésica de algumas drogas, entre elas o trifluoperidol, verificou que a DE50 (dose eficaz 50%) deste composto era bastante baixa. Este dado, entretanto, não está de acordo com os resultados por nós obtidos. O trifluoperidol não induziu analgesia em ratos quanto administrado em doses cem vezes maiores que aquelas utilizadas por JANSSEN. É possível que ratos sejam menos sensíveis que comundongos ou ainda que os métodos diferentes utilizados por nós e por JANSSEN (método da placa quente) levem a resultados contraditórios.

A potência anestésica local da atropina é cerca de me-

tade da procaina,³ tendo 1/12 da potência da bupivacaina, quando testada em cobaias. Entretanto, em ratos, a atropina se mostrou duas vezes menos potente que o trifluoperidol e bupivacaina, que se mostraram semelhantes quanto à potência anestésica local.

A semelhança entre a ação do trifluoperidol, atropina e anestésicos locais, foi demonstrada em diferentes estruturas^{3,8 e 9}. Em células musculares lisas, a ação do trifluoperidol foi considerada bastante semelhante à dos anestésicos locais. Os referidos compostos foram capazes de antagonizar a contração muscular induzida por acetilcolina, histamina, potássio e cálcio de forma não competitiva e na mesma concentração. Foram portanto, considerados como drogas inibidoras inespecíficas da contração muscular como os anestésicos locais^{7,8}.

Tendo em vista que outras butirofenomas foram capazes de induzir anestesia local em cobaias e em humanos^{5,10,12}, pode-se concluir que a anestesia local é propriedade comum à butirofenomas e que, segundo vários autores^{4,5,6,10} parece estar presente em vários compostos que induzem efeito depressor no Sistema Nervoso Central.

A atividade anestésica local das butirofenomas é equiparável à dos agentes anestésicos locais, sendo ligeiramente maior que a de outros compostos como a atropina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Buchel, L. & Levy, J. III - Action du triperidol au niveau du système nerveux autonomes. *Thérapie*, 17:1085, 1962.

² Bulbring, E. & Wadja, I. in: Burn, J. H. *Biological Standardization, Oxford Medical Publ.* London, 1950.

³ De Elio, F. J. - Acetylcholine antagonists: a comparison of their action in different tissues. *Br. J. Pharmacol.*, 3:108, 1948.

⁴ Den Hertog, A. & Kleine, J. W. - The effect of droperidol on mammalian non-myelinated nerve fibers. *Eur. J. Pharmacol.*, 21:1, 1973.

⁵ Durham, H. D.; Frank, G. & Marwaha, J. - Effects of antipsychotic drugs on action potential production in skeletal muscle. II. Haloperidol: non-specific and opiate drug receptor mediated effects. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 55:462, 1976.

⁶ Duxbury, A. J. Thesis Ph. D. University of Manchester, apud Greene, M. J.

⁷ Feinstein, M. B. & Paimre, M. - Pharmacological action of local anesthetic on excitation-contraction coupling in striated and smooth muscle. *Fed. Proc.*, 28:1643, 1967.

⁸ Fortes, Z. B. - Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas, USP, 1978.

⁹ Fortes, Z. B. & Tacla, M. - Efeito antagonístico da atropina sobre a contração da musculatura lisa intestinal. *Arq. med. ABC* 4:14, 1981.

¹⁰ Greene, M. J. - Some aspects of the pharmacology of droperidol. *Brit. J. Anesth.*, 44:1272, 1972.

¹¹ Janssen, P. A. J. - Vergleichende pharmakologische Daten über verschiedene basische 4-fluoro butyrophenon - Derivate Haloperidol, Haloanison, Triperidol, Haloperidid, Metylperidid und Dipiperon. *Arzneimittel-Forsch.*, 11:932, 1961.

¹² Johnstone, M. - The pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia. *Br. J. Anesth.*, 42:630, 1970. (correspondence).

¹³ Leser, A. J. & Thienes, C. H. - Effects of atropine on the local action of procaine. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 45:109, 1940.

¹⁴ Skillen, D. R. - Effect of atropine sulphate and syntropan upon local anesthesia of the eye produced by procaine hydrochloride. *Anesth. Analg.*, 25:89, 1946.

¹⁵ Snedecor, G. & Cochran, W. G. - *Statistical Methods*, 6th ed., State Univ. Press, Ames, Iowa, 1973.