

Influência de Fármacos Adjuvantes da Anestesia Locorregional na Mortalidade Pós-Ictal pela Lidocaína, Bupivacaína e Pentilenotetrazol

N. B. Vale¹ & J.R. Leite²

Vale N B, Leite J R — Influence of loco-regional anaesthesia adjuvant drugs on the post-ictal mortality by lidocaine, bupivacaine and pentylenetetrazol.

Experimental evidence for the involvement of loco-regional anaesthesia adjuvant drugs on post-ictal mortality incidence by injection (ip) of local anaesthetics amide type-lidocaine (LIDO) and bupivacaine (BUPI) in male Swiss albino mice (30-35 g), is investigated comparing the results with other animals injected (sc) with pentylenetetrazol (PTZ) DC50 (clonic). The complementary adjuvant drugs used to control side effects related to local anaesthetics administration (tremors, bradycardia, hypotension, and soon) and the supplementary adjuvant (ansiolytics, hypno-analgesics, hypnotics and soon) were injected ip 15 min before DL50 local anaesthetics administration. Proportionally to doses used, fentanyl, meperidine, metamamol, ketamine increased post-ictal mortality; the anticonvulsant diazepam blocked completely the PTZ-induced clonic seizures, but presented dual effect related to amides: low dose (0.2 mg.kg^{-1}) increased and high dose (10 mg.kg^{-1}) decreased post-ictal mortality. Thiopental and atropine also decreased local anesthetic induced mortality. The isolated administration of oxygen and droperidol had no significant influence on mortality. These results suggest that opioid and cholinergic systems probably exert a facilitatory influence and the GABAergic system has an inhibitory effect on the brain pathways involved in the genesis and propagation of LIDO-BUPI-induced seizures, differently of PTZ induced seizures where only GABAergic drugs present inhibitory influence. These differences in the effectiveness of diazepam, thiopental and atropine to modify the LIDO-BUPI-PTZ-induced seizures and post-ictal mortality may be related to different mechanisms of action.

Key - Words: ANESTHETICS: local, bupivacaine, lidocaine; ANESTHETICS: peritoneal, ketamine; ANIMAL: mouse; COMPLICATIONS: seizures, mortality

Colocado no topo de escala filogenética, o Homem apresenta a mais alta suscetibilidade a estímulos convulsivantes, sobretudo na idade madura¹. Há mais de vinte anos é conhecida a

atividade anticonvulsivante dos anestésicos locais^{2, 3}, inclusive o uso prévio de lidocaína pode inibir o início de convulsão durante a eletroconvulsoterapia⁴. A crise convulsiva generalizada é a mais desastrosa complicação da aplicação dos anestésicos locais com as suas complicações cardiorrespiratórias e hemodinâmicas conseqüentes^{5, 6, 7}. Atualmente, destaca-se o grupo das amidas pelo seu maior emprego clínico em virtude de seu baixo potencial de provocar reações adversas, quando comparadas aos ésteres: a lidocaína (LIDO) — mediana solubilidade nas gorduras e ligação às proteínas plasmáticas (56%) com duração intermediária; e bupivacaína (BUPI) — de ação prolongada com alta lipossolubilidade e ligação às proteínas do plasma (96%). Ambas as amidas são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, tornando o sistema nervoso central

Trabalho realizado no Departamento de Fisiologia do Centro de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

1 Professor Adjunto de Farmacologia da UFRN e Anestesiologista do Hospital Prof. Luiz Soares, Natal, RN

2 Professor Adjunto de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale
Caixa Postal 1511
59000 - Natal, RN

Recebido em 15 de julho de 1985

Aceito para publicação em 7 de outubro de 1985

© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

o alvo primário de suas reações tóxicas ou agindo no músculo cardíaco⁷⁻¹¹. É consensual ser a toxicidade função direta de um nível sérico elevado (acima de 7 mcg.ml⁻¹ para a lidocaína e de 4 mcg.ml⁻¹ para a bupivacaína), o que pode ser alcançado por uma injeção vascular acidental ou sobredosagem^{7, 10-13}. Por isso, a incidência de convulsão é mais elevada quando se emprega a lidocaína como antiarrítmico ventricular, variando de 1:25 até 1:160^{14, 15}. Durante a realização de bloqueio anestésico a frequência de episódio convulsivo oscila entre 1:25 (para bupivacaína) e 1 para 3038^{16, 17}.

Como a ação anticonvulsivante dos anestésicos parece efetuar-se a nível subcortical por redução da inibição do sistema límbico^{5, 7, 11}, sobretudo a nível de amígdala^{18, 19} e do hipocampo^{20, 21}, já que a sua aplicação tópica no córtex cerebral não desenvolve sintomatologia convulsiva²², optamos por comparar os resultados obtidos nos animais com as amidas com aqueles decorrentes da injeção do pentilenetetrazol (PTZ). Este derivado tetrazólico é um quimioconvulsivante classicamente usado como modelo de pequeno mal epilético^{23, 24}. Embora os estudos neurofisiológicos demonstrem que os mecanismos de ação das amidas anestésicas e do PTZ sejam diferentes^{21, 25}, já que os anestésicos locais bloqueiam o canal de sódio da membrana neuronal^{7, 8, 11, 12, 13} e o PTZ bloqueia os canais de cloreto^{24, 26}, ambos os fenômenos convulsivos iniciam-se a nível subcortical^{7, 11, 12, 22, 27}. Como a convulsão tônica do PTZ provoca a mortalidade pós-ictal em quase 100% dos camundongos^{23, 25}, resolvemos comparar a DC50 (clônica) do PTZ via subcutânea que induz baixa mortalidade com as DL50 da LIDO e BUPI por via intraperitoneal em camundongos.

Dentre os fatores capazes de influenciar a suscetibilidade à convulsão dos anestésicos locais, destaca-se o uso no pré-anestésico imediato ou concomitante de drogas adjuvantes da anestesia regional^{11, 28}: os adjuvantes suplementares que permitem controlar sinais e sintomas indesejáveis inerentes à técnica e ao anestésico local (bradicardia, hipotensão, convulsão etc.); os adjuvantes complementares que visam proporcionar mais conforto ao trinômio anestesiológico-paciente-cirurgião durante o procedimento cirúrgico (aceitação do posicionamento na mesa operatória, manipulações cirúrgicas, complementação analgésica etc.) como está esquematizado na Figura 1. Assim, neste trabalho objetivamos estudar no camundongo a interferência dos adjuvantes suple-

mentares (atropina, metaraminol, meperidina, diazepam, tiopental, oxigênio) e dos complementares (diazepam, fentanil, tiopental, fentanil + droperidol, droperidol, meperidina e quetamina) na mortalidade decorrente do episódio convulsivo provocado por doses elevadas de lidocaína e bupivacaína.

METODOLOGIA

A) *Sujeitos* — Camundongos albinos, machos, de três meses de idade, submetidos no biotério a um ciclo claro/escuro de 12 h com alimentação e água "ad libitum", alojados coletivamente (20 animais por gaiola) em uma temperatura de 23 ± 2°C.

B) *Fármacos* — Convulsivantes: os anestésicos locais lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5%, contendo o preservativo fungistático metilparaben a 0,1%; pentilenetetrazol. As drogas adjuvantes: diazepam, meperidina, tiopental sódico, metaraminol, atropina, droperidol, fentanil, associação droperidol + fentanil (Inoval®), oxigênio.

C) *Convulsão* — Na quimioconvulsão pode ser distinguida a fase pré-convulsiva da convulsivante propriamente dita. A convulsão pelo PTZ está descrita na literatura^{23, 29}: no estado pré-convulsivo se observam redução de movimentos, abalos, saltos, flexões cervicais súbitas, arqueamento da cauda ou flexão do trem posterior; a fase convulsiva clônica se caracteriza por movimento abrupto de flexão do corpo com duração mínima de 5 segundos²³. A convulsão tônica pode ser precedida por uma "corrida selvagem": há uma flexão abrupta das patas anteriores seguida de violenta extensão espasmódica das patas posteriores, na maioria das vezes seguida de mortalidade pós-ictal. Ao contrário, é infreqüente a descrição da convulsão pelas amidas anestésicas locais^{30, 31}: a fase pré-convulsiva se caracteriza por redução de movimentos ou aumento de locomoção (menos freqüente); pode haver imobilidade total com aumento do tônus muscular; arqueamento da cauda e/ou ataxia; movimentos de "corrida" onde o animal fica flácido com movimentos alternados. Na fase convulsiva o animal apresenta contrações simétricas e espasmódicas das patas com arqueamento da coluna vertebral; posição de opistótono, porém com movimentação intensa das patas anteriores ("pedalar"); repetição de surtos convulsivos em pequenos intervalos (status epilepticus); as convulsões se acompanham de modificação respiratória e da coloração das patas e língua, seguida de recuperação ou morte.

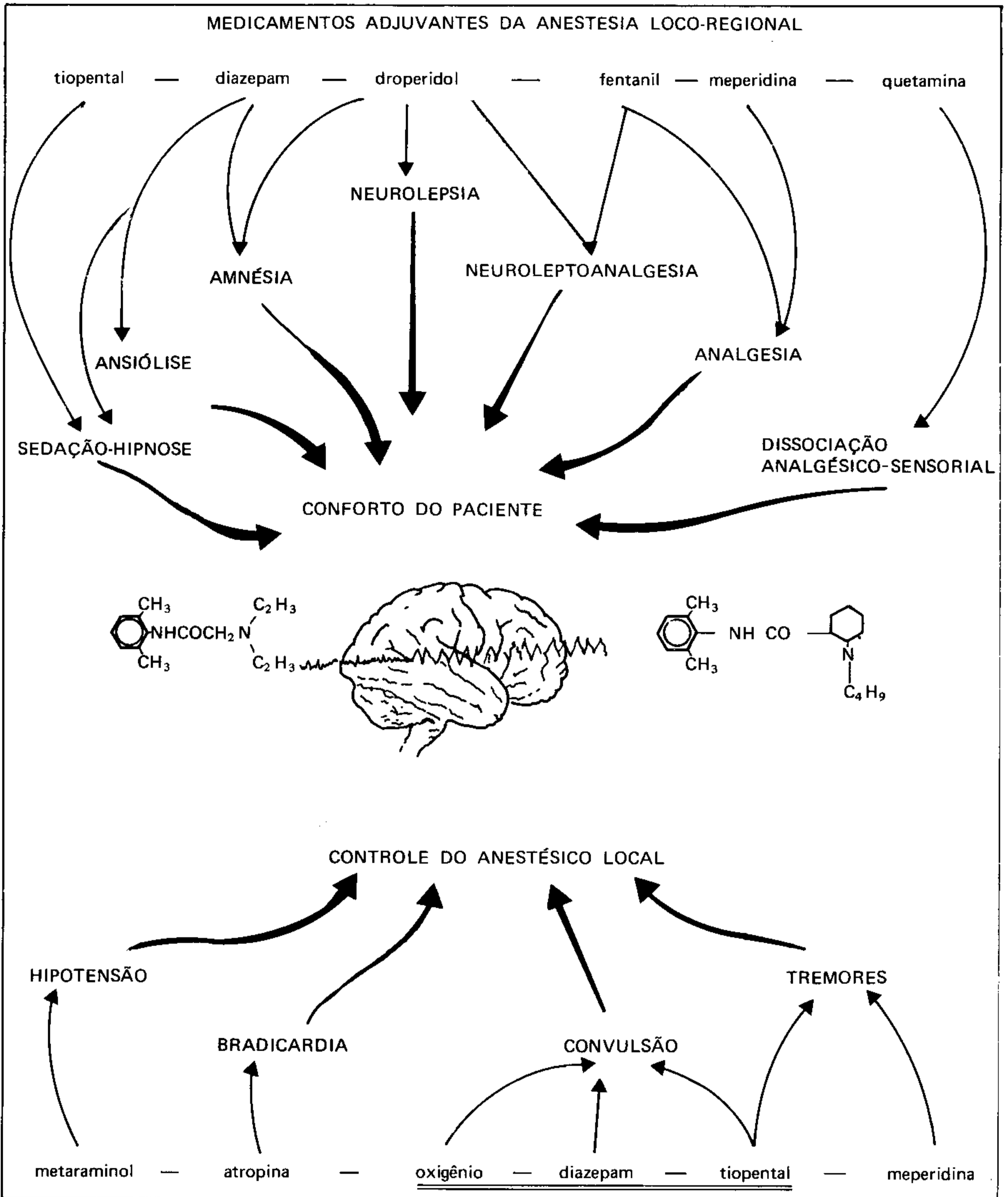


Fig. 1 Representação esquemática de medicamentos *adjuvantes* que podem ser utilizados na anestesia loco-regional no sentido de controlar os efeitos inerentes ao próprio anestésico local (complementares) — hipotensão arterial, bradicardia, tremores, convulsão — e/ou proporcionar maior conforto ao paciente (suplementares) através de seus efeitos sedativo, hipnótico, ansiolítico, amnésico, neuroléptico e analgésico.

D) *Procedimento* — A fim de evitar a influência do ritmo circadiano no efeito das drogas empregadas, todos os experimentos foram realizados entre 14 e 17 h^{25, 32}. Em trabalho anterior²³, determinamos as DL50 de bupivacaína e lidocaína em camundongos por via intraperitoneal (47 mg.kg⁻¹ e 120 mg.kg⁻¹ respectivamente, como também a DC50 clônica para o pentilenetrazol por via subcutânea (cervical). As curvas dose-resposta foram determinadas graficamente em papel semilog e avaliadas segundo o método simplificado de Litchfield e Wilcoxon³³. Durante o experimento os animais eram alojados individualmente em caixas de plástico transparente sendo injetados por via intraperitoneal com as drogas adjuvantes com 3 doses diferentes 15 minutos antes da administração dos convulsivantes (10 animais para cada dose). Para administração de oxigênio foi utilizado uma caixa especial com assoalho telado sobre uma camada de 1 cm de altura de cal sodada (absorvedora de CO₂) e vedada com uma tampa de plástico por onde entrava uma borracha de látex proveniente de um cilindro de O₂ (fluxo de 1 litro.min⁻¹). O tempo total de observação dos animais após a administração de PTZ (sc) e das amidas (ip) foi de 30 minutos.

E) *Análise estatística* — As curvas dose-efeito foram analisadas segundo método descrito por Litchfield e Wilcoxon em 1949³³. No caso de medidas nominais (com convulsão (+) e s/convulsão (-), os grupos foram comparados usando-se o teste de probabilidade exata de Fisher³⁴. Em todas as comparações, estabeleceu-se a significância de probabilidade menor do que 5% bicaudal e nos casos cujos resultados eram comprovadamente replicáveis, usou-se a unicaudal.

RESULTADOS

A administração por via intraperitoneal permitiu uma rápida absorção das amidas anestésicas, pois no intervalo de 1 a 3 minutos a maior parte dos animais passavam da fase pré-convulsiva para um franco estágio de convulsão generalizada, sobretudo para a lidocaína; embora de início mais lento, a convulsão induzida pela bupivacaína era muito mais intensa e com mortalidade pós-ictal superior à lidocaína. Vale salientar que a morte de animais sem apresentar sintomatologia convulsiva foi muito mais encontrada entre aqueles injetados com a amida de ação prolongada, o que pode explicar ser a dose letal 50 (47 mg.kg⁻¹) inferior à dose convulsivante 50 via sc (50 mg.kg⁻¹). A convulsão clônica induzida pela

DC50 do PTZ (58 mg.kg⁻¹) somente ocorrida após 5 minutos de administração, com mortalidade muito baixa.

A aplicação prévia 15 minutos antes do experimento dos adjuvantes da anestesia regional por via intraperitoneal determinou, na maioria das vezes, modificações marcantes, tanto na susceptibilidade à convulsão, quanto na mortalidade pós-ictal pela lidocaína, bupivacaína e pentilenetrazol (Figura 2).

O tratamento prévio por opiáceos de curta (fentanil) e de longa duração (meperidina) em três diferentes doses (0,07, 0,1, 0,2 mg.kg⁻¹ e 5, 10, 20 mg.kg⁻¹ respectivamente) não afetou os efeitos tóxicos do PTZ; por outro lado, a dose mais elevada do fentanil aumentou significativamente a mortalidade pós-ictal de ambas as amidas (p < 0,001), mas apenas na dose de 10 mg.kg⁻¹ induziu maior mortalidade pela bupivacaína (p < 0,001) sem modificar a toxicidade pela lidocaína.

Nas duas doses empregadas antes do teste (1 e 2 mg.kg⁻¹), o metamaminol aumentou significativamente a mortalidade para as amidas, especialmente para a bupivacaína (p < 0,001), sem entretanto afetar a toxicidade para o PTZ. Também o anestésico dissociativo — quetamina — não modificou significativamente a toxicidade do PTZ nas três doses empregadas previamente (5, 10 e 20 mg.kg⁻¹). No entanto, na dose de 10 mg.kg⁻¹ antes da bupivacaína e de 20 mg.kg⁻¹ anterior a lidocaína, quetamina induziu a um aumento significativo de animais mortos em relação ao grupo salina (p < 0,05), mas sem alterar a suscetibilidade à convulsão.

Em relação ao benzodiazepínico, os resultados foram bastante diferenciados em relação ao PTZ. Nas quatro doses empregadas previamente por via ip (0,2, 0,4, 1 e 10 mg) houve significativa redução da toxicidade do derivado tetrazólico. Entretanto, se na dose mais alta de diazepam (10 mg.kg⁻¹) houve redução significativa da mortalidade pós-ictal pelas amidas, o mesmo não aconteceu com a dose menor (1 mg.kg⁻¹); além disso, na dose de 0,2 mg.kg⁻¹ houve um aumento da toxicidade da lidocaína, como também um aumento da susceptibilidade à convulsão pela bupivacaína, embora o aumento da mortalidade não tenha sido estatisticamente significativo (p > 0,05) (Figura 2).

O tiopental sódico injetado 15 minutos antes do experimento nos três grupos de 10 animais em três diferentes doses (5, 10 e 25 mg.kg⁻¹) reduziu

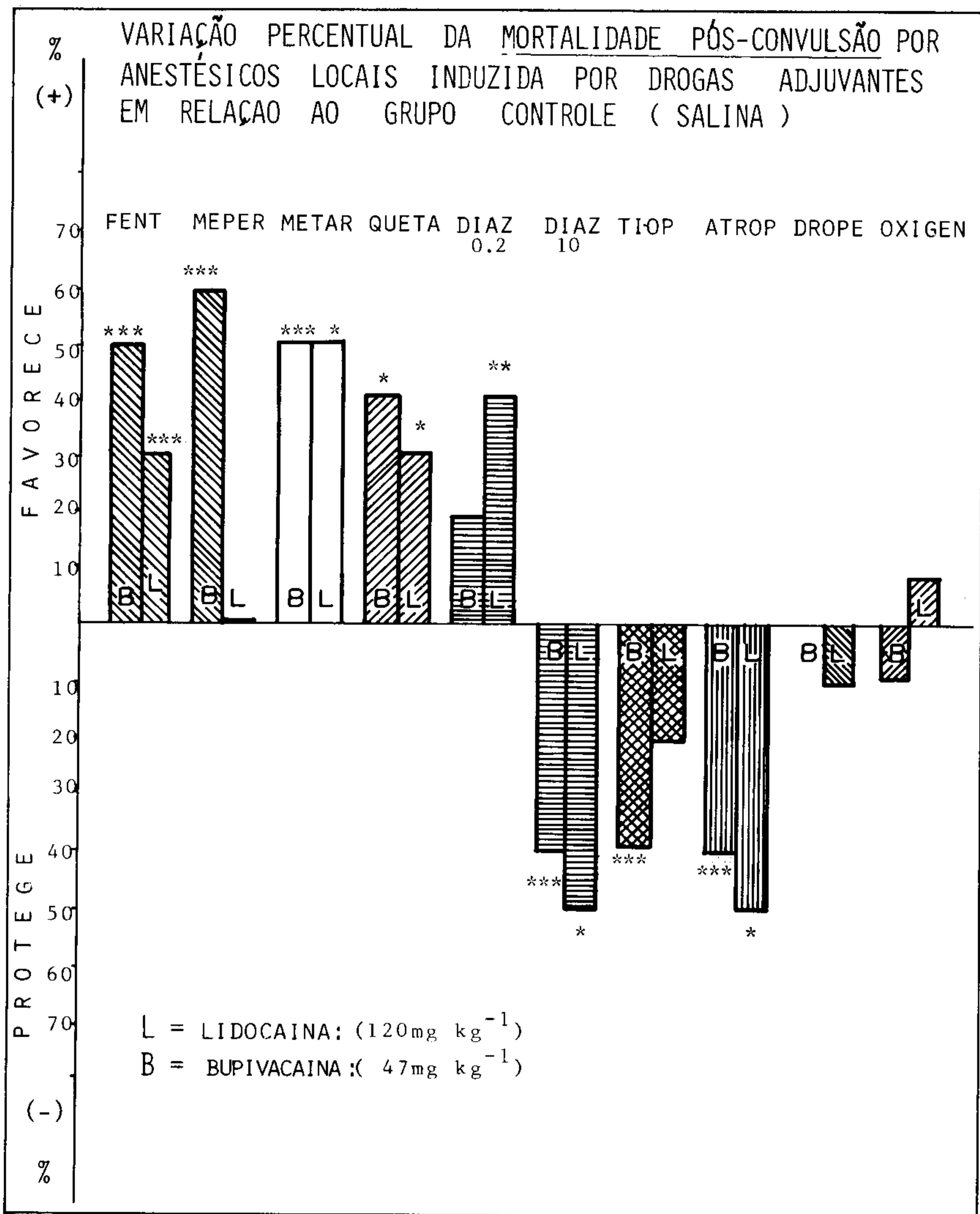


Fig. 2 Comparação da interferência dos fármacos adjuvantes complementares e suplementares da anestesia loco-regional na incidência da mortalidade pós-ictal decorrente da administração das DL50 de lidocaína e bupivacaína onde fica evidente a proteção conferida pelo bloqueador muscarínico, benzodiazepínico e tiobarbiturato, como também o favorecimento do êxito letal pelo uso prévio de derivados opiáceos, vasopressor, anestésico dissociativo e diazepam (dose menor). Significância estatística (* p < 0,05; ** p < 0,025; *** p < 0,001). Teste de Fisher.

significativamente a mortalidade pela BUPI. Por outro lado, na dose mais alta reduziu o n.º de animais com episódios convulsivos pela lidocaína e pelo PTZ, sem alterar significativamente a mortalidade.

O emprego prévio de atropina em três doses intencionalmente elevadas (10, 20 e 50 mg.kg⁻¹) protegeu nitidamente os animais dos efeitos letais das amidas anestésicas (vide Figura 2). Contrariamente, nas doses de 10 a 20 mg.kg⁻¹ todos os animais injetados com o PTZ entraram em convulsão com grande aumento da mortalidade de pós-ictal.

Todavia, a administração prévia do neuroléptico de ação curta, o droperidol, nas doses de 0,3 e 0,5 mg.kg⁻¹ não induziu modificações na toxicidade dos três convulsivantes. Também o alojamento dos animais em caixas plásticas com uma atmosfera rica em oxigênio não modificou a toxicidade dos quimioconvulsivantes.

DISCUSSÃO

Em nossos experimentos estudamos basicamente a influência das drogas adjuvantes da anestesia loco-regional sobre a indução de episódio convulsivo pela aplicação de doses elevadas das amidas anestésicas mais empregadas clinicamente e, sobretudo, a mortalidade pós-ictal já que a sobredosagem além da injeção vascular acidental concorrem diretamente para o aparecimento do episódio convulsivo^{5-7, 10-13, 15}. Nossos testes foram realizados como na maioria dos trabalhos experimentais publicados com camundongos: os anestésicos locais foram injetados por via intraperitoneal e durante todo o tempo de observação, os animais respiravam espontaneamente ar atmosférico, com exceção do teste de administração constante de O₂ ao animal na caixa de observação. Nossos resultados demonstraram que, embora de aparecimento mais lento do que a da lidocaína, a convulsão pela bupivacaína é mais intensa e de maior toxicidade; inclusive, dentre as mortes provocadas pela amida de ação prolongada, algumas ocorreram sem que os animais entrassem em fase convulsiva. Isto justifica ser a DL50 da BUPI (47 mg.kg⁻¹) inferior à DC50 (50 mg.kg⁻¹)²⁵ no camundongo, o que também está de acordo com relatos clínicos, onde se descreve parada cardíaca sem o aparecimento de convulsão^{35, 36}. Este fato pode ser atribuído a maior lipossolubilidade (pKa = 8,06) e alta ligação às proteínas da bupivacaína, determinando-lhe um maior grau de cardiotoxicidade em relação à

lidocaína, o que pode precipitar uma parada cardíaca com doses subconvulsivantes^{10, 11, 37-39}. De Jong e Bonin demonstraram que por via sc a bupivacaína é cinco vezes mais tóxica do que a lidocaína (por via ip é apenas duas vezes mais tóxica)⁴⁰ e Block & Covino também mostraram no coelho que a bupivacaína deprime a contratilidade cardíaca mais de dez vezes em relação à lidocaína⁴¹. Estas evidências nos levaram a comparar doses das amidas anestésicas onde o n.º de mortes fosse similar, empregando as suas DL50 (BUPI-47 mg.kg⁻¹ e LIDO-120 mg.kg⁻¹) por via intraperitoneal, quando a droga atinge preferencialmente os tecidos de alta perfusão como o cérebro e o coração^{10, 11}. Como o uso de adjuvantes não é um fato incomum durante o emprego de anestésicos locais seja na pré-anestesia ou concomitante ao ato anestésico-cirúrgico, já que uma bateria de 10 fármacos adjuvantes fica à disposição do anestesiológico, começamos a estudar a interação dos adjuvantes complementares e/ou suplementares com doses altas de amidas anestésicas com possibilidade de interferência na suscetibilidade à convulsão e mortalidade pós-ictal. Embora não seja possível uma extrapolação direta dos dados obtidos em animais para o Homem, não se deve esquecer que a maioria dos anestésicos locais modernos se originou da pesquisa animal⁴² e que os resultados derivados destes experimentos podem fornecer indicativos de interação entre drogas adjuvantes utilizadas na pré-anestesia ou no transoperatório de bloqueio anestésico simples ou contínuo que orientam o profissional quanto a sua eficácia e toxicidade^{43, 44}.

Nenhum dos opiáceos sintéticos modificou a toxicidade do PTZ, mas ambos exerceram uma potenciação marcante sobre a toxicidade das amidas anestésicas. Com a dose mais elevada de fentanil houve significativo aumento da toxicidade da LIDO e BUPI, enquanto a meperidina aumentou os efeitos convulsivantes e letal da bupivacaína. A meperidina apresenta marcante diferença de ação quanto à espécie animal, pois embora possa diminuir o efeito convulsivante do PTZ em rato⁴⁵, no camundongo ela potencia a ação convulsivante da lidocaína⁴³, sendo "per se" convulsivante⁴⁶; há um relato recente de cinco casos de convulsão durante injeção venosa rápida de fentanil, em pacientes pré-medicados 1 hora antes com diazepam⁴⁷. Nossos resultados apontam para um aumento da toxicidade das amidas anestésicas, seja por uma ação pró-convulsivante a nível de sistema opióide central⁴⁸, seja pela

depressão respiratória concomitante levando o animal a uma acidose respiratória que aumenta a toxicidade dos anestésicos locais^{4,9}.

Embora o metaraminol não atravessasse a barreira hematoencefálica, observamos um aumento da toxicidade pelos anestésicos locais, sem porém modificar a incidência de convulsão. O aumento da mortalidade poderia ser decorrente do estado de vasoconstrição sistêmica durante o processo convulsivo^{5,0}, o que alteraria a cinética das amidas anestésicas locais^{5,1}. Há 34 anos é conhecido o sinergismo entre o PTZ e doses elevadas do vasoconstrictor parentinol; no entanto, nas doses empregadas, o metaraminol não modificou a toxicidade de DC50 do PTZ.

É bastante controverso na literatura o papel da quetamina em relação ao aparecimento de episódios convulsivos. Somente em doses anestésicas ou indutoras de catalepsia, a quetamina protege animais contra convulsão tetrazólica^{5,3, 5,4, 5,5}; em doses menores, é capaz de proteger da convulsão "kindling" por estimulação amigdalina^{5,6}. Por outro lado, outros trabalham demonstram ser a quetamina facilitadora de aparecimento de padrões comportamentais e eletroencefalográficos tipo convulsivo^{5,7, 5,8}, inclusive podendo aumentar a duração da convulsão^{5,9, 6,0}. Nossos resultados com o emprego prévio de quetamina não reproduziram o efeito protetor, nem modificaram a toxicidade do PTZ. No entanto, há aumento da mortalidade pelas amidas anestésicas, sem alteração na suscetibilidade à convulsão.

Em todas as doses empregadas o diazepam mostrou um notável efeito protetor em todas as doses contra a convulsão pelo PTZ, o que está amplamente demonstrado na literatura, já que o mecanismo de ação ocorre a nível do local de ação do PTZ: o canal de cloreto^{2,6}. No entanto, enquanto a dose mais alta do benzodiazepínico (10 mg.kg⁻¹) impediu o aparecimento de episódios convulsivos para ambas as amidas, a dose de 1 mg.kg⁻¹ não apresentou eficácia e a menor dose 0,2 mg.kg⁻¹ aumentou o número de episódios convulsivos pela bupivacaína e a mortalidade pela lidocaína (Figura 2). Como derivados benzodiazepínicos elevam o limiar de convulsão a nível de sistema límbico^{1,5}, preconizou-se o emprego preventivo do diazepam em relação a eventual aparecimento de convulsão durante a utilização da lidocaína^{6,1}. Recentemente, Moore contestava tal emprego profilático defendido por de Jong e Heavner, recomendando total prioridade à assistência ventilatória durante o episódio convulsivo por amidas anestésicas^{1,3}. Nossos dados experi-

mentais apontam mais em direção aos dizeres de Moore^{1,3}. O diazepam não previne a convulsão em anestesia caudal pela bupivacaína^{6,1}, o que pode estar relacionado pela acidose respiratória provocada por dose alta de diazepam^{6,3}. Pelo menos para a bupivacaína, Grasi e col.^{6,4} encontraram também um aumento de convulsão após pré-tratamento de 0,3 mg.kg⁻¹ de diazepam, afetando a hipótese que o aumento de toxicidade poderia ser decorrente da diminuição da fração do anestésico ligada à albumina (96%) devido à competição do diazepam pelos mesmos sítios protéicos (99%), aumentando a fração livre da amida no plasma. Embora Vathaski^{3,1} tenha demonstrado em camundongos que o flunitrazepam é superior ao diazepam no controle da convulsão pelas amidas anestésicas, levantamento de mais de 3.000 bloqueios anestésicos com o emprego sistemático de flunitrazepam como pré-anestésico não confirmou a ocorrência plena de proteção contra a convulsão^{1,7}.

O nítido efeito protetor do tiobarbiturato sobre os animais reduzindo significativamente a mortalidade pela bupivacaína não se verificou em relação à bupivacaína e ao PTZ (Figura 2); apenas na dose de 25 mg.kg⁻¹ houve diminuição dos episódios convulsivos pela lidocaína. Apesar do trabalho original de Tatum, Atkinson e Collins em 1925^{6,5}, a indicação do tiopental no tratamento e, sobretudo na prevenção, de eventual episódio convulsivo não está definitivamente comprovada, ao menos não prescindindo de uma eficaz assistência ventilatória^{6,6}. Além de seu efeito depressor cardiorrespiratório, há o risco de que a sedação produzida pelo barbiturato possa mascarar os sintomas precoces de um estado pré-convulsivo^{6,7}. Wesseling e col. também demonstraram a maior toxicidade do barbitúrico em relação ao diazepam no controle da convulsão induzida por anestésicos em camundongos^{6,8}.

É conhecido o fato de neurolépticos poderem aumentar o risco de convulsões em pacientes epiléticos^{6,9} ou elevar a excitabilidade do tecido cerebral de cobaia a estímulos elétricos^{7,0}. Nossos resultados com o emprego prévio de droperidol não confirmaram o aumento da toxicidade das amidas anestésicas ou do PTZ (vide Figura 2), o que também foi encontrado em trabalho recente de Cremonesi e Rodrigues^{5,5}, utilizando uma dose 30 vezes superior à nossa. A simples administração de oxigênio a 100% para o ambiente onde permanecia o animal não modificou a toxicidade das amidas anestésicas, o que também já fora demonstrado em ratos por Aldrete e Daniel^{7,1}.

Embora a administração de O₂ seja uma medida prioritária para o tratamento das convulsões por anestésicos locais^{6,7} e que a administração de CO₂ baixe o limiar convulsígeno à lidocaína^{7,2}, a depressão respiratória aliada à alteração mecânica do processo de contração muscular relacionada com a atividade respiratória durante a ictus podem tolher o animal na sua capacidade ventilatória, levando à hipóxia e acidose que aumenta a toxicidade^{4,9, 7,2}; para corrigir a disfunção mecânica e acidose, a assistência ventilatória com O₂ precisa ser feita com pressão positiva intermitente^{6, 10, 13}.

Resumidamente, nossos resultados obtidos no camundongo demonstram que interação das drogas adjuvantes da anestesia regional com os anestésicos locais tipo amida podem contribuir para o aumento da sua toxicidade (opiáceos,

vasopressores, quetamina) ou diminuição da mortalidade pós-ictal (tiopental, diazepam e atropina), provavelmente relacionado com um sistema central facilitador (colinérgico, opióide) e outro inibidor da propagação do fenômeno convulsivo (gabaérgico); além disso, ficou mais vezes patenteada a maior toxicidade da BUPI em relação à lidocaína, como também a diferença dos mecanismos convulsivos subcorticais entre anestésicos locais e o PTZ, pois as drogas facilitaram a abertura do canal de cloro na membrana neuronal (diazepam e tiopental inibiram e a atropina facilitou a convulsão clônica do derivado tetrazólico). Outros trabalhos deverão ser desenvolvidos no sentido de fornecer subsídios mais embasados ao profissional no sentido de melhor prevenir e controlar um eventual episódio convulsivo durante a administração de anestésico local tipo amida.

Vale N B, Leite J R — Influência de fármacos adjuvantes da anestesia locorregional na mortalidade pós-ictal pela lidocaína, bupivacaína e pentilenotetrazol.

Vale N B, Leite J R — Influencia de fármacos coadyuvantes de la anestesia locorregional en la mortalidad pos-ictal por la lidocaina, bupivacaina y pentilenotetrazol.

Os autores investigaram o envolvimento de drogas adjuvantes de anestesia locorregional na incidência da mortalidade pós-ictal das amidas anestésicas locais, a lidocaína e bupivacaína, em camundongos albinos, machos, comparando os resultados com animais em que se injetou pentilenotetrazol por via subcutânea. As drogas adjuvantes utilizadas no controle de efeitos colaterais dos anestésicos locais (tremores, bradicardia, hipotensão arterial e outros) e agentes suplementares (ansiolíticos, hipnoanalgésicos e hipnóticos) foram injetados por via peritoneal, 15 minutos antes da administração de DL50 dos anestésicos locais. Proporcionalmente as doses empregadas, fentanil, meperidina, metaraminol e quetamina, aumentaram a incidência da mortalidade. O diazepam bloqueou completamente a convulsão clônica induzida pelo pentilenotetrazol, mas apresentou um efeito duplo quando relacionado com as amidas. Baixas doses (0,2 mg.kg⁻¹) aumentaram e altas doses (10 mg.kg⁻¹) diminuiram a mortalidade pós-ictal. O tiopental e a atropina diminuiram a incidência da mortalidade, enquanto que a administração isolada de oxigênio e droperidol não tiveram nenhuma influência significativa. Estes resultados sugerem que os opiáceos e sistema colinérgico provavelmente exercem influência facilitatória e que o sistema do ácido gama-amino-bu-

Los autores investigaron el involucrimiento de drogas coadyuvantes de anestesia locorregional en la incidencia de la mortalidad pos-ictal de las amidas anestésicas locales, la lidocaina y bupivacaina, en ratones albinos machos, comparando los resultados con animales en que se inyectó pentilenotetrazol por vía subcutánea. Las drogas coadyuvantes utilizadas en el control de efectos colaterales de los anestésicos locales (tremores, hipotensión arterial y otros) y agentes suplementares (ansiolíticos, hipnoanalgésicos e hipnóticos) fueron inyectados por vía peritoneal, quince minutos antes de la administración de DL50 de los anestésicos locales. Proporcionalmente las dosis empleadas, fentanil, meperidina, metaraminol y quetamina, aumentaron la incidencia de la mortalidad. El diazepam bloqueó completamente la convulsión clónica inducida por el pentilenotetrazol, mas, presentó un efecto duplo cuando relacionado con las amidas. Dosis bajas (0,2 mg.kg⁻¹) aumentarían y altas dosis (10 mg.kg⁻¹) disminuirían la mortalidad pos-ictal. El tiopental y la atropina disminuyeron la incidencia de la mortalidad, en cuanto que la administración aislada de oxígeno y droperidol, no tuvieron ninguna influencia significativa. Estos resultados sugieren que los opiáceos y sistema colinérgico probablemente ejercen influencia facilitadora y que el

tórico tem efeito inibitório nas vias cerebrais envolvidas na gênese e propagação das convulsões induzidas pela lidocaína e bupivacaína, diferentemente das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol, onde somente as drogas sinérgicas ao GABA apresentam influência inibitória. Estas diferenças na efetividade do diazepam, tiopental e atropina em modificar as convulsões e mortalidade pós-ictal induzidas pela lidocaína, bupivacaína e pentilenotetrazol podem estar relacionadas a diferentes mecanismos de ação.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, bupivacaína, lidocaína; ANESTÉSICOS: intraperitoneal, quetamina; ANIMAL: camundongo; COMPLICAÇÕES: convulsão, mortalidade

sistema del ácido gama-amino-butírico tiene efecto inhibitorio en las vías cerebrales envolvidas en la génesis y propagación de las convulsiones inducidas por la lidocaina y bupivacaina, diferente de las convulsiones inducidas por el pentilenotetrazol, donde solamente las drogas sinérgicas al GABA presentan influencia inhibitoria. Estas diferencias en la efectividad del diazepam, tiopental y atropina en modificar las convulsiones y mortalidad pos-ictal inducidas por la lidocaina, bupivacaina y pentilenotetrazol, pueden estar relacionadas a diferentes mecanismos de acción.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vernadakis A, Woodbury D M — The developing animal as a model. *Epilepsia*, 1969; 10: 163-178.
2. Bernhard G, Bohn E — On the effects of xylocaine on the central nervous system with special reference to its influence on epileptic phenomena. *Experientia*, 1954; 10: 474-476.
3. Tanaka K — Anticonvulsant Properties of Procaine, Adiphenine and Related Structures. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1955; 90: 192-195.
4. Hood D D, Mecca R S — Failure to initiate electroconvulsive seizures in a patient pretreated with lidocaine. *Anesthesiology*, 1983; 58(4): 379-381.
5. Jong R H — Local anesthetic seizure. *Anesthesiology*, 1969; 25: 5-6.
6. Oliveira L F — Análise experimental dos efeitos sistêmicos dos anestésicos locais. *Rev Bras Anest*, 1978a; 28: 578-601.
7. Oliveira L F — Farmacologia dos Anestésicos Locais. *Rev Bras Anest*, 1978b; 28: 763-793.
8. Jong R H — Neural blockade by local anesthetics. *Life Sci*, 1977; 915-920.
9. Leynadier F, Dry J — Les allergies aux anesthésiques locaux — formation dentaire, 1980; 62: 1549-1560.
10. Steen P A, Michenfelder J D — Neurotoxicity of anesthetics. *Anesthesiology*, 1979; 437-453.
11. Covino B G — New Development in the Field of Local Anesthetics and the Scientific Basis for their clinical use. *Acta Anaesth scand*, 1982; 26: 242-249.
12. Jong R H — Systemic Neurotoxicity of local anesthetics. *Regional — Anesthesie*, 1980a; 3: 49-51.
13. Moore D C — Local Anesthetic drugs: tissue and systemic toxicity. *Acta Anaesthesiol Belgica*, 1981; 32: 283-300.
14. Buckman K, Claiborne K, Guzman M, Walberg C B, Haywood J — Lidocaine efficacy and toxicity assessed by a new rapid method. *Clin Pharmacol Ther*, 1980; 28: 177-181.
15. Jong R H — Toxic effects of local anesthetics. *JAMA*, 1978; 20: 915-920.
16. Coates D P, Sanders R, Edmonds-Seal J — Convulsions following regional hip blockade with bupivacaine and adrenaline anaesthesia, 1983; 38: 588-589.
17. Mello F^o A V, Vescovi A M, Guerra A C — Flunitrazepam não previne convulsões induzidas por lidocaína. *Rev Bras Anest*, 1982; 32(4): 287-288.
18. Eidelberg E, Lesse H, Gault F P — Convulsants effects of cocaine. *Federation Proc*, 1960; 22: 322.
19. Tanaka A, Yamasaki M — Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature*, 1966; 207: 207-208.
20. Tuttle W, Elliot H W — Electrographic and behavioral study of convulsants in the cat. *Anesthesiology*, 1969; 30: 48-64.
21. Ingvar M K K, Shapiro H M — Selective metabolic activation of the hippocampus during lidocaine — induced pre-seizure activity. *Anesthesiology*, 1981; 54: 33-37.
22. Dereymaeker A, Sorel L — Experimental Epilepsy and brain blood barrier. *Epilepsia*, 1967; 8: 145-156.
23. Goodman L S, Grewal M S, Brown W C, Swinyard E A — Comparison of maximal seizures evoked by pentylene-tetrazol (metrazol) and electroschock in mice and their modification by anticonvulsants. *J Pharmacol Exp Ther*, 1953; 108: 168-176.
24. Woodbury D M — Convulsants drugs. Mechanism of action. Em *Antiepileptic drugs — Mechanism of action*. Glaser G H, Penry J K, Woodbury D M N, York, Eds R Press, 1980.
25. Vale N B — Manipulações de variáveis fisiológicas e farmacológicas sobre a susceptibilidade a convulsão em camundongos submetidos a doses elevadas de amidas anestésicas locais. Tese de doutoramento apresentada à Escola Paulista de Medicina. S. Paulo/Natal, 1983.
26. Polc P, Bonetti E P, Schaffner R, Häfely W — A three-state of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepine antagonist Ro-1-1788, Benzodiazepine tranquilizers, beta-carbolines, and phenobarbitone. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1982; 31: 260-264.
27. Van Moert M H, Hwang E C — Animal models of myoclonus. Em *Advances in Neurology* N. York, Ed. Fahn S. e cols, 1979.
28. Pereira E, Zairo Z E G — Visita pré-anestésica — Responsabilidade intransferível do anestesiológista. *Rev Bras Anest*, 1980; 30(2): 337-353.
29. Gee K W, Manfred A H, Killam E — Effect of seizures kindled by subconvulsant doses of pentylene-tetrazol on dopamine receptor binding and dopamine-sensitive adenylyl cyclase in the rat. *Exp Neurol*, 1981; 74: 265-275.
30. Jong R H, Bonin J D — Deaths from local anesthetic-induced convulsions in mice. *Anesth Analg*, 1980; 59: 401-405.

31. Vatashsky E, Aronson J B — Flunitrazepam protects mice against lidocaine and bupivacaine-induced convulsions. *Can Anaesth Soc J*, 1983; 30(1): 32-36.
32. Lutsch E F, Morris R W — Circadian periodicity in susceptibility to lidocaine hydrochloride. *Science*, 1967; 156: 100-103.
33. Litchfield J R, Wilcoxon F — A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol exp. Ther*, 149; 96: 99-133.
34. Siegel S — Estatística não paramétrica. S. Paulo. Ed. McGraw-Hill do Brasil.
35. Burlington B — Massive overdose at death from prophylactic lidocaine. *JAMA*, 1980; 243: 1036-1037.
36. Skowronski G A, Crigg J R A — Total spinal block complicating epidural analgesia in labour. *Anaesth Int Care*, 1981; 9: 274-276.
37. Liu P, Feldman H, Covino B G — Acute cardiovascular toxicity of lidocaine, bupivacaine and etidocaine in anesthetized, ventilated dogs. *Anesthesiology*, 1980; 53(30): 231.
38. Yoshida T — Comparative study of the action of local anesthetics on AV conductivity of dog heart in situ. *Arch Int Pharmacodyn*, 1981; 251: 285-300.
39. Jong R H, Ronfel R A, de Rosa R A — Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. *Anesth Analg*, 1982; 61: 3-9.
40. Jong R H, Bonin J D — Local anesthetics: Injection route alters relative toxicity of bupivacaine. *Anesth Analg*, 1980; 59: 925-928.
41. Block A, Covino B G — Effect of local anesthetics on cardiac conduction and contractility. *Society of Regional Anesthesia*, 1981; 201: 594-604.
42. Moore Dc, de Jong R H — Toxic effects of local anesthetic (letter). *JAMA*, 1978; 240(5): 434.
43. Smudski J W, Sprecher R L, Elliot H V — Convulsive interactions of prometazine, meperidine and lidocaine. *Arch Oral Biol*, 1964; 9: 595-600.
44. Marteleite M — Medicação pré-anestésica: Indicações, contra-indicações e fatores que afetam a escolha de uma droga ou combinação de drogas. *Rev Bras Anest*, 1980; 30: 357-362.
45. Adler M W, Linc C H, Keinath S H et al. — Anticonvulsant action of acute morphine administration in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1976; 198(3): 655-660.
46. Gilbert P E, Martin W R — Antagonism of the convulsant effects of heroin, d-propoxyphene, meperidine, normeperidine and the baine by naloxone in mice. *J. Pharmacol Exp Ther*, 1975; 192(3): 538-541.
47. Rao T K L, Mummaneni N, El-Etr A — Convulsions: An usual response to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg*, 1982; 61: 1020-1021.
48. Urca G, Frenk H, Liederking J C, Taylor A N — Morphine and enkephalin analgesic and epileptic properties. *Science*, 1977; 197: 83-86.
49. Engleson S — The influence of acid basic changes on central nervous system toxicity of local anesthetics agents. I *Acta Anaesthesiol Scand*, 1974; 18: 88-103.
50. Doba N, Beresford H R, Reis D — Changes in regional blood flow and cardiodynamics associated with electrical and chemical induced epilepsy in cat. *Brain Res*, 1975; 90: 115-132.
51. Benowitz N L, Forsyth R B, Melmon K L, Rowland M — Lidocaine disposition kinetics in monkeys and man. II Effects of hemorrhage and sympathomimetic drug administration. *Clin Pharmacol Ther*, 1974; 11: 99-109.
52. Zipf H F, Von Philipsborn H — Das Raumdigramm als Hilfs mittel bei der Untersuchung von Arzneikombinationem, *Arzneimittel-Forsch*, 1951; 1: 199-205.
53. Loscher W, Frey H H — Effect of convulsant and anticonvulsant agents on level and metabolism of GABA in mouse brain. *Naunyn's Schimiedeberg Arch Pharmacol*, 1977; 296: 263-269.
54. Myslobodoski M S, Golovchinsky V, Mintz M — Ketamine: Convulsant or anticonvulsant. *Pharmacol Biochem Behav*, 1980; 14: 27-33.
55. Cremonesi E, Rodrigues I J — Convulsão experimental com quetamina. Interação com estimulantes e depressores do sistema nervoso central. *Rev Bras Anest*, 1983; 33: 3-8.
56. Albertson T E, Petersen S L, Stark L G — Anticonvulsant drugs and their antagonism of kindled amigdaloïd seizure in rat. *Neuropharmacology*, 1980; 19: 643-652.
57. Kayama Y — Ketamine and EEG seizure waves: interaction with antiepileptic drugs relief by intravenous procaine. *Br J Anaesth*, 1982; 54: 879-882.
58. Carvalho A F, Gouveia J D S — Crises convulsivas após a administração de quetamina em pacientes pediátricos. Relato de 3 casos. *Rev Bras Anest*, 1981; 31(2): 115-116.
59. Holasek J — Electroconvulsive therapy under ketamine anesthesia. *Proc 7th Congress of Anesthesiologists. Excerpta Medica*, 1980; 563A.
60. Lunn R J, Savageau M M, Beatty J W G, Staton R D, Brumback R Z — Anesthetics and electroconvulsive therapy seizure duration implications for therapy from a rat model. *Biol Psychiatry*, 1981; 16(2): 1163-1175.
61. de Jong R H, Heavner J E — Local anesthetic seizure prevention diazepam vs. pentobarbital. *Anesthesiology*, 1972; 36: 449-457.
62. Prentis J E — Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology*, 1979; 50(1): 51-53.
63. Jordan C, Lehane J R, Jones J G — Respiratory depression following diazepam. *Anesthesiology*, 1980; 53: 293-298.
64. Grasi R M, D'Agostino E, Covino B G — Interaction of diazepam and epidurally administered local anesthetics drugs. *Regional-Anesthesie*, 1980; 5: 8-11.
65. Tatum A I, Atkinson A, Collins K H — Acute cocaine poisoning its prophylaxis and treatment in Laboratory Animals. *J Pharmacol Ther*, 1925; 26: 325-335.
66. Harvey S C — Hypnotics and sedatives em Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed. 1980; ed. MacMillan, CO, NY, pág. 339.
67. Moore D C, Bridenbaugh L D — Oxygen: The antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. *JAMA*, 1960; 174: 841-847.
68. Wesseling H, Bovenhorst G H, Wiers J W — Effects of diazepam and pentobarbitone on convulsions induced local anesthetic in mice. *Eur J Pharmacol*, 1971; 13: 150-154.
69. Remick P A, Fine S H — Antipsychotic drug and seizures. *J Clin Psychiatry*, 1978; 135: 99-100.
70. Oliver A P, Luchius D J, Watt R J — Neuroleptic-Induced seizures. *Arch Gen Psychiatry*, 1982; 38: 206-209.
71. Aldrete J A, Daniel W — Evaluation of premedicants as protective agents against convulsive (LD50) doses of local anesthetic agents in rats. *Current Researches*, 1971; 50(11): 128-130.
72. Jong R H, Wagman I H, Prince D A — Effect of carbon dioxide on the cortical threshold to lidocaine. *Exp Neurol*, 1967; 17: 221-232.