

**Efeito do Estresse no Limiar Convulsivo após a
Administração de Lidocaína e Articaína em Ratos
*Wistar***

Danielly Peres Furtado

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, Abril de 2006

Efeito do Estresse no Limiar Convulsivo após a Administração de Lidocaína e Articaína em Ratos *Wistar*

Danielly Peres Furtado

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovado em/...../....., por:

Prof. Dr. Antônio de Melo Cabral – Orientador, UFES

Prof. Dr. Henrique de Azevedo Futuro Neto – Banca Examinadora, UFES

Prof. Dr. Antônio Carlos Avanza Júnior – Banca Examinadora, EMESCAM

Coordenador do PPGCF: _____

Prof. José Geraldo Mill

Ficha catalográfica

Furtado, Danielly Peres, 1974

Efeito do Estresse no Limiar Convulsivo após a Administração de Lidocaína e Articaína em Ratos Wistar. [Vitória] 2006

12, 73 p. 29,7 cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2006)

Dissertação, Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF

I. PPGCF/UFES II. Título (série)

Dedico este trabalho ao meu pai Marcio José Furtado
*que sempre foi um exemplo em minha vida.
Ensinou-me a ser uma pessoa justa, batalhadora
e sempre lutar pelo meu ideal. Ensinou-me a
amar os estudos e buscar a cada dia um
lugar ao sol. Enquanto Deus me confiar
esta graça que é a vida, Meu Pai terá
um lugar de destaque em minha
memória. Agradeço a Deus todos
os dias pelo privilégio de ser sua
filha. Te amo muito.*

Ao meu filhinho Matheus Felipe que é a inspiração da minha vida, é o presente mais precioso que Deus me deu. Obrigada meu amorzinho por estar sempre ao meu lado. À minha mãe Perpétua que sempre se dispôs a ajudar. Mãe, te dedico todo o meu amor e toda a minha gratidão. Ao meu irmão Max agradeço o estímulo, o carinho e a compreensão. Vocês são a razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao professor Dr. Antônio de Melo Cabral que me deu um voto de confiança ao me aceitar como sua aluna. Pelo estímulo e paciência, sempre pronto a me ajudar. Obrigada pela oportunidade. Com o seu carinho, dedicação e orientação exemplares consegui realizar este trabalho.

Agradeço ao professor Dr. Elisardo Corral Vasquez e à professora Dra. Silvana Santos Meyrelles pelo apoio e exemplo de profissionalismo e solidariedade. Obrigada pelo carinho e pela paciência que tiveram comigo quando cheguei ao Programa.

Agradeço ao professor Dr. Dalton Valetim Vassallo e à professora Dra. Ivanita Stefanon que me acolheram em seu laboratório, me ajudaram nas dificuldades e sempre estiveram à disposição para ajudar, confortar e apoiar. Deus abençoe vocês.

Agradeço à professora Dra. Nazaré Bissoli pelo apoio e amizade.

Agradeço ao professor Dr. Helder Mauad, pesquisador dedicado, mestre, amigo. Obrigada pelo apoio, estímulo e carinho.

Minha gratidão ao professor Dr. Antônio Carlos Avanza Júnior pelo incentivo, amizade e apoio.

Meus agradecimentos ao amigo e companheiro Edson que esteve sempre por perto, ajudando, ensinando e compartilhando as tarefas diárias.

Agradeço ao Élio que foi mais que companheiro de laboratório. Ensinou-me técnicas necessárias para realização deste trabalho, me acolheu com carinho, paciência e esteve sempre à disposição.

Às amigas Karla e Débora que, além de contribuírem para a concretização deste sonho, estiveram sempre presentes como amigas e companheiras.

À amiga Aurélia, companheira de sala de aula, de seminários e de laboratório. Um exemplo de retidão, amizade e dedicação. Obrigada por existir em minha vida.

Meus agradecimentos à Ju, exemplo de amiga, de companheira e de ser humano. Fonte de carinho, de ajuda e de dedicação. Não tenho palavras para te descrever e nem para te agradecer. Você foi um anjo que Deus colocou em minha vida.

Aos amigos e companheiros do Laboratório de Hipertensão Experimental, em especial Diego, Rodrigo, Robson e Ana Raquel e pelo convívio e amizade.

Aos amigos conquistados no Laboratório de Eletromecânica Cardíaca, Anderson, Edna, Geysa, Alessandra, Saulo, Karina, Patrícia entre outros. Obrigada pela amizade.

Agradeço também a Lucidéia, Penha, Tereza e Andréa que pela amizade, companheirismo e solidariedade que contribuíram muito para a realização deste trabalho.

Agradeço aos demais professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas por repartirem seus conhecimentos e pela dedicação prestada.

Meus agradecimentos aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, em especial ao Sr. Fonseca Sebastião do Carmo pela atenção prestada.

Agradeço aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes pelos serviços prestados.

Agradeço ao CNPq pelo apoio financeiro.

Minha gratidão a todos aqueles que sempre estiveram ao meu lado e que acreditaram em mim como estudante, como profissional e como ser humano. Dedico

a todos vocês esta obra que é fruto da minha luta, da minha persistência e da minha fé.

“Filho meu, não te esqueças da minha Lei, e o teu coração guarde os meus mandamentos. Não te desamparem a benignidade e a fidelidade; ata-as ao teu pescoço; escreve-as na tábuca do teu coração e acharás graça e bom entendimento aos olhos de Deus e dos homens. Confia no Senhor de todo o seu coração e não te estribes no teu próprio entendimento. Reconhece-o em todos os seus caminhos, e ele endireitará as suas veredas. Não sejas sábio a teus próprios olhos; teme ao Senhor e aparta-te do mal.”

Provérbios 3:1; 3-7.

LISTA DE SIGLAS

5-HT	5-hidroxi-triptamina
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMLA	Mistura Eutética de Anestésicos Locais
EPM	Erro Padrão da Média
FC	Frequência Cardíaca
FESBE	Federação de Sociedades de Biologia Experimental
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GX	2,6 – glicinaxilidida
H+	Íon Hidrogênio
HCl	Ácido Clorídrico
HCO₃ -	Íon Bicarbonato
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes
i.p.	Intra-peritoneal
i.v.	Intra-venoso
L-NAME	N-nitro-L-arginina metil-éster
MAO	Monoamino oxidase
MEGX	Monoetilglicinaxilidida
NMDA	N-metil-D-aspartato
Na+	Íon Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico-Sintase
PABA	Ácido para-aminobenzóico
PAM	Pressão Arterial Média
PCO₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
pKa	Constante de ionização
PO₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PTZ	Pentilenotetrazol
SNC	Sistema Nervoso Central

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Valores de pressão arterial média (PAM) em animais não anestesiados sob condições BASAL, após bloqueio alfa-adrenérgico com 1 mg/kg, i.v. de PRAZOSIN, duplo bloqueio adrenérgico com PRAZOSIN mais 1 mg/kg de PROPRANOLOL, ESTRESSE induzido 10 min após o duplo bloqueio e administração imediata do agente anestésico, lidocaína ou articaína.	39
FIGURA 2: Valores de frequência cardíaca (FC) em animais não anestesiados sob condições BASAL, após bloqueio alfa-adrenérgico com 1 mg/kg, i.v. de PRAZOSIN, duplo bloqueio adrenérgico com PRAZOSIN mais 1 mg/kg de PROPRANOLOL, ESTRESSE induzido 10 min após o duplo bloqueio e administração imediata do agente anestésico, lidocaína ou articaína.	40
FIGURA 3: Tempo (min) decorrido entre o início da infusão i.v. da LIDOCAÍNA ou ARTICAÍNA e a primeira convulsão tônico-clônica em ratos controle (Grupo CONTROLE) e naqueles submetidos ao estresse induzido (Grupo ESTRESSADO).	41
FIGURA 4: Volume administrado (infusão i.v.) da LIDOCAÍNA 2% ou ARTICAÍNA 4% para a primeira convulsão tônico-clônica em ratos controle (Grupo CONTROLE) e naqueles submetidos ao estresse induzido (Grupo ESTRESSADO).	42
FIGURA 5: Dose (infusão i.v.) da LIDOCAÍNA ou ARTICAÍNA para desencadear convulsão tônico-clônica em ratos controle (Grupo CONTROLE) e naqueles submetidos ao estresse induzido (Grupo ESTRESSADO).	43

FIGURA 6: Valores de PO_2 e PCO_2 medidos nas amostras de sangue arterial coletadas nos animais em repouso e nos animais estressados, 5 minutos após a indução do estresse. 44

SUMÁRIO

RESUMO	13
ABSTRACT	14
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 HISTÓRICO	15
1.2 FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS	18
1.2.1 Propriedades Físico-Químicas	18
1.2.2 Farmacocinética	22
1.2.3 Farmacodinâmica	24
1.3 AGENTES VASOCONSTRITORES	24
1.4 TOXICIDADE	25
1.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	29
1.6 LIDOCAÍNA	30
1.7 ARTICAÍNA	31
2 OBJETIVOS	34
2.1 OBJETIVO GERAL	34
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3 MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1 EXPERIMENTOS	35
3.2 AMOSTRA	35
3.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	35
3.4 MENSURAÇÕES EXPERIMENTAIS	36
3.5 PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS	36
3.5.1 Controle Lidocaína (n = 9)	36
3.5.2 Estressado Lidocaína (n = 9)	36
3.5.3 Controle Articaína (n = 9)	36
3.5.4 Estressado Articaína (n = 9)	37
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA E DESCRIÇÃO DOS DADOS	38
4 RESULTADOS	39
5 DISCUSSÃO	45
6 REFERÊNCIAS	63

RESUMO

Os anestésicos locais, embora sejam fármacos seguros, apresentam um potencial de toxicidade se usados sem precaução. O conhecimento da farmacologia dos agentes anestésicos, bem como os fatores que influenciam em seus níveis de toxicidade, como por exemplo o estresse, é de grande importância na escolha do anestésico, necessidades de cada procedimento e tipo de paciente. Alterações na PCO₂ influenciam a ação de receptores e neurotransmissores que medeiam os efeitos tóxicos centrais dos anestésicos locais. Para tanto, com o objetivo de avaliar, o limiar de convulsões induzidas pela administração (infusão i.v.) de lidocaína e articaína, o presente trabalho foi conduzido no Laboratório de Hipertensão Experimental da Universidade Federal do Espírito Santo, com a utilização de 36 ratos Wistar machos pesando entre 250-300g, separados em 4 grupos de 9 animais. Após o período de recuperação cirúrgica para cateterização e aclimatação, foram administradas a lidocaína e a articaína, em situações de repouso e de estresse. Foram avaliadas a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC), com registros feitos nos animais acordados, via cateterização da artéria femoral. Amostras de sangue, para gasometria, foram coletadas através do cateter arterial, enquanto a administração das drogas foi feita via cateter implantado na veia femoral. Os resultados mostraram não haver diferença nos valores basais de PAM frente ao estresse, face ao bloqueio dos receptores beta (propranolol, 1 mg/kg) e alfa-1 (prazosim, 1 mg/kg). Também não foram observadas diferenças na PAM e FC quando os anestésicos foram administrados. O estresse, induzido por contenção e estímulo sonoro, aumentou significativamente ($p < 0,05$) o tempo de latência para a primeira convulsão tônico-clônica induzida por dose tóxica de lidocaína (de $3,11 \pm 0,06$, no grupo controle para $4,12 \pm 0,16$ min, no grupo estressado) e articaína (de $1,44 \pm 0,12$ no grupo controle para $2,27 \pm 0,27$ min, no grupo estressado). Não houve diferença significativa entre a dose tóxica de lidocaína ($23,54 \pm 0,49$ mg/kg) e articaína ($25,34 \pm 2,28$ mg/kg). O estresse reduziu o nível de toxicidade para ambas as drogas ($32,50 \pm 1,48$ mg/kg e $37,94 \pm 4,43$ mg/kg, respectivamente). Houve um aumento significativo da PO₂ do sangue arterial, no grupo estressado ($113,0 \pm 2,20$ mmHg) em relação ao controle ($94,0 \pm 1,90$ mmHg). O estresse reduziu a PCO₂ de $36,0 \pm 0,77$ para $27,0 \pm 0,98$ mmHg. Assim, concluiu-se que o aumento do limiar convulsivo nos animais estressados, independente do anestésico utilizado, parece estar relacionado à redução dos níveis de PCO₂ no sangue arterial, sugerindo que alterações na pressão parcial dos gases no sangue arterial ativariam mecanismos centrais e/ou periféricos que contribuiriam para o aumento do limiar convulsivo aos anestésicos locais.

ABSTRACT

The local anesthetics, although they are safe drugs, they present a potential of toxicity if they be used without some precautions. The knowledge of the available anesthetic agents' pharmacology is of great usefulness for the choice of the ideal drug to be used, with base in the needs of each procedure and type of patient. With the emergence of new drugs, they have been discussed in the medical area, the risks and each anesthetic agent's benefits, looking for to provide to the patient a more effective and safer treatment. For so much, with the objective of evaluating, in rats Wistar, the threshold of seizure induced by the local anesthetics of the type amida administration, the present work was driven at the Laboratory of Experimental Hypertension of the Universidade Federal do Espírito Santo, with the use of 36 male rats weighing among 250-300g, separate in groups of 9 animals each. After the period of acclimatization, they were administered the lidocaine and the articaine, in rest situations and of stress. They were appraised the mean arterial pressure and the heart rate, with registrations done in the awake animals, through the connection of the arterial catheter to a blood pressure transducer, being used an amplifier coupled to a digital analogical converter. The samples of blood were collected through the arterial catheter, while the administration of the drugs was made by the veined catheter. Results: in relation to the mean arterial pressure (MAP), there was not difference in the basal values when the stress was induced, as well as when the anesthetics was administered, however, fall was observed accentuated in the heart rate (HR) in the same situations. There was significant difference ($P < 0,05$) among the time of latency of the stressed group, $4,12 \pm 0,16$ min for the lidocaine and $2,27 \pm 0,27$ min for the articaine. In the group control, the latency was of $3,11 \pm 0,06$ min and $1,44 \pm 0,12$ min, respectively. The necessary dose to cause the seizure in the stressed group was of $32,50 \pm 1,48$ mg/kg for the lidocaine and $37,94 \pm 4,43$ mg/kg for the articaine. In the control, $23,54 \pm 0,49$ mg/kg and $25,34 \pm 2,28$ mg/kg, respectively. Independent of the stress situations or of rest, the articaine induced the convulsion in smaller time when compared with the lidocaine. In relation to the doses, the two anesthetics didn't present difference. There was a significant increase of PO₂ of the arterial blood, in the stressed group ($113,0 \pm 2,20$ mmHg) in relation to the control ($94,0 \pm 1,90$ mmHg). PCO₂, decreased in the stressed group ($27,0 \pm 0,98$ mmHg) when compared to the rest ($36,0 \pm 0,77$ mmHg). Like this, it was ended that there was an increase of the convulsive threshold in the stressed animals, independent of the used anesthetics, as well as a decrease of the levels of PCO₂ in the arterial blood suggesting that alterations of the sanguine gases contribute to the increase of the convulsive threshold of the lidocaine and articaine.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Apesar da evolução do conhecimento farmacológico, ainda é muito discutida a ação dos anestésicos locais, mais especificamente quanto à sua toxicidade. A escolha do tipo de anestésico tem sido debatida entre os profissionais da área médico-odontológica, bem como o estudo mais detalhado de suas propriedades farmacológicas.

Um dos avanços mais notáveis para a realização dos mais diversos procedimentos médicos, foi a descoberta de agentes anestésicos que possibilitaram a realização de diferentes tratamentos com bastante conforto para o paciente (AGRA, 2003). O anestésico local é um agente que, administrado em uma área localizada, produz um estado de anestesia local por bloquear reversivelmente a condução nervosa, impedindo a propagação do potencial de ação, induzindo anestesia sem perda de consciência (SCOTT, 1986; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; CANUS-RIOS *et al.*, 2005; McLURE; RUBIN, 2005).

Os anestésicos locais são drogas que possuem uma ampla variedade de aplicações, tanto na clínica médica quanto na clínica odontológica, na maioria das vezes dispensando o uso de anestésicos gerais. Eles são usados como agentes farmacológicos em técnicas de anestesia regional (plexo braquial por via axilar, anestesia epidural ao nível da coluna vertebral), tratamento de dor crônica, onde injeções de anestésico podem ter um efeito prolongado, analgesia no período operatório e pós-operatório, tratamento de arritmias cardíacas (uso da lidocaína no tratamento de arritmias ventriculares), entre outras aplicações (MALAMED, 1994; McLURE; RUBIN, 2005). A lidocaína, sob a forma de *patch*, tem sido usada recentemente no tratamento da dor neuropática (DEVERS; GALER, 2000).

Vários agentes e diversos meios físicos já foram usados para obtenção do alívio da dor, tais como: papoula, haxixe, mandrágora, álcool, compressão, isquemia local por ligadura, aplicação local de frio (crioanestesia), entre outros (REGATIERI). Segundo Ferreira, 1999; Malamed, 1994 e Beattie, 2003 (*apud* OLIVEIRA, 2003), o cirurgião-

dentista Horace Wells, em 1844, percebeu as propriedades anestésicas do óxido nítrico (gás hilariante), utilizando-o como agente anestésico em uma cirurgia para extração de um elemento dentário. Mais tarde, em 1846, William Morton demonstrou o efeito do éter sulfúrico em procedimentos cirúrgicos.

A cocaína, um éster derivado do ácido benzóico e encontrado naturalmente nas folhas de *Erythroxylon coca* ou de *Erythroxylon truxillense* (Bolívia e Peru), foi o primeiro anestésico local descrito na literatura (McLURE; RUBIN, 2005). Em 1856, Samuel Percy foi o primeiro a propor o uso da folha de coca como anestésico. A substância pura foi isolada em 1860 pelo químico alemão Albert Niemann. O efeito anestésico da cocaína foi descrito pelo oftalmologista Carl Köller em 1884 utilizando-a como anestésico tópico no globo ocular. Köller também demonstrou a propriedade vasoconstritora local e ação isquêmica da cocaína (RUETSCH; BONI; BORGEAT, 2001; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004). Segundo Malamed (*apud* OLIVEIRA, 2003), por seus achados, Carl Köller foi considerado o pai da anestesia local.

Segundo Ruetsch, Boni e Borgeat, 2001; Beattie, 2003 e Malamed, 2004 (*apud* OLIVEIRA, 2003), William Halsted, em 1885, realizou a primeira anestesia odontológica através do bloqueio do nervo alveolar inferior demonstrando o efeito anestésico da cocaína.

A cocaína é capaz de bloquear a recaptção de noradrenalina nas terminações do sistema nervoso simpático, potencializando os efeitos das catecolaminas causando intensa vasoconstrição (McLURE; RUBIN, 2005). Há evidências que a cocaína seja capaz de inibir a recaptção de dopamina para exercer ação psicoestimulante (SATO *et al.*, 2000). A cocaína foi amplamente utilizada durante trinta anos, por ser a única droga com efeito anestésico local disponível. Os efeitos adversos observados com o uso da cocaína (excitabilidade, alteração comportamental, náusea, dependência, potente vasoconstrição, estimulação cardíaca, convulsões generalizadas, exacerbações de desordens convulsivas pré-existent) levaram à investigação de novos fármacos com menos efeitos colaterais (LASON, 2001; RUETSCH; BONI; BORGEAT, 2001).

Em 1898, Alfred Einhorn sintetizou o primeiro anestésico local do tipo amida, denominando-o nivarcaína. Todavia, o uso desta substância foi logo interrompido por causa de seus efeitos irritantes. A. Einhorn, prosseguindo seus estudos, em 1990, preparou a benzocaína e, em 1905, desenvolveu o primeiro anestésico local sintético – a procaína (RUETSCH; BONI; BORGÉAT, 2001). Este fármaco é um anestésico local do tipo éster menos tóxico que a cocaína, porém mais fraco, com lento início de ação e de curta duração, tornando-se o primeiro anestésico local usado sem perigo. A baixa potência da procaína levou ao desenvolvimento em 1952 da cloroprocaína. Desde 1905, muitas drogas com efeito anestésico local foram sintetizadas com o objetivo de reduzir a irritação local e a ocorrência de lesão tecidual, diminuir o risco de toxicidade sistêmica, obter um início de ação mais rápido e uma duração de ação suficiente para a realização do procedimento (AGRA, 2003; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; MCLURE; RUBIN, 2005).

A tetracaína foi sintetizada em 1928 por Eisleb. É um anestésico local do tipo éster que possui moderado início de ação e duração prolongada. É mais tóxica que a procaína e, na prática clínica moderna, é utilizada como anestésico tópico em oftalmologia, pastilhas anestésicas utilizadas em afecções da orofaringe e, como creme, para uso na pele (McLURE; RUBIN, 2005). Segundo Feldman, 1994 (*apud* Oliveira, 2003), em 1929 foi sintetizada a dibucaína, o primeiro anestésico local do tipo amida bem sucedido.

Em 1943, Löfgren e Lundqvist sintetizaram a lidocaína, anestésico local do tipo amida, amplamente utilizada até os dias atuais. Tornou-se um dos anestésicos locais mais utilizados no mundo. Por ser um agente popular, a lidocaína pode ser considerada como o protótipo dos anestésicos locais, sendo o padrão ao qual todos os anestésicos locais novos são comparados (SCOTT, 1975; RUETSCH; BONI; BORGÉAT, 2001; AGRA, 2003; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004).

Em 1952, foi introduzida a efocaína. Mas, por causar degeneração neural, foi rapidamente retirada do mercado. Em 1956, a mepivacaína foi sintetizada por Ekenstam e Egner e foi introduzida para uso clínico em 1957. A prilocaína foi introduzida em 1960 e foi usada para infiltração, bloqueio de nervo periférico e anestesia peridural. Este anestésico apresenta um perfil similar ao da lidocaína,

produzindo menos vasodilatação e apresentando menor potencial de toxicidade sistêmica. O fator que limita o seu uso é a formação de metemoglobinemia devido à formação de metabólitos tóxicos (RUETSCH; BONI; BERGEAT, 2001).

A bupivacaína foi sintetizada em 1957 e utilizada clinicamente em 1963 como um potente anestésico local com prolongada duração de ação, porém tem sido evitada em intervenções odontológicas demoradas devido ao seu potencial de toxicidade. Foi introduzida nos EUA em 1973, mas, ao longo dos anos 80, alguns estudos relataram severa cardiotoxicidade. A ropivacaína, também foi sintetizada em 1957, mas não foi introduzida clinicamente até 1996. A ropivacaína apresenta propriedades físico-químicas muito semelhantes às da bupivacaína, apresentando menor potencial cardiotóxico (SIMONETTI, 1995; HORLOCKER; WEDEL, 2002; AGRA, 2003; McLURE; RUBIN, 2005). Em 1969, Rusching sintetizou a articaína, que começou ser usada clinicamente depois da metade dos anos setenta na Alemanha (RUETSCH; BONI; BERGEAT, 2001; AGRA, 2003; McLURE; RUBIN, 2005).

Os anestésicos locais mais modernos são drogas mais seguras do que seus antecessores, contudo os riscos ainda existem. O desenvolvimento de novos agentes com propriedades anestésicas locais deve continuar, com o objetivo de encontrar substâncias com o menor risco de toxicidade. Para a obtenção de uma prática anestésica segura é imprescindível o entendimento da farmacologia e toxicidade dos agentes utilizados, em particular a dose e a concentração requerida, velocidade do início de ação e duração da atividade anestésica (AGRA, 2003; REGATIERI)

1.2 FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

1.2.1 Propriedades Físico-Químicas

A molécula típica de anestésico local é constituída por um grupo lipofílico (anel benzeno), um grupo hidrofílico (amina terciária) e uma cadeia intermediária que inclui ligação éster ou amida (HAAS, 2002; McLURE; RUBIN, 2005). A cadeia

intermediária, menos comumente, pode apresentar uma ligação éter ou cetona (PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004).

De acordo com as ligações químicas presentes na cadeia intermediária, os anestésicos locais podem ser classificados como ésteres ou amidas. Os ésteres derivados do ácido benzóico são a cocaína, benzocaína e tetracaína, enquanto que os derivados do ácido paraminobenzóico são a procaína, cloroprocaína e propoxicaína. Os anestésicos locais do tipo amida, derivados da xilidida, são a lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína, e etidocaína, enquanto que os derivados da toluidina são a prilocaína e articaína (DONALD; DERBYSHIRE, 2004). A natureza da ligação química presente é importante para definir propriedades do anestésico local, como por exemplo o modo básico de biotransformação (HAAS, 2002; McLURE; RUBIN, 2005).

O grupo lipofílico contribui para a lipossolubilidade, difusão e fixação dos anestésicos locais às proteínas. A existência do grupo hidrofílico possibilita o anestésico, quando na forma ionizada, ser solúvel em água e capaz de agir em receptores específicos. A ligação éster ou amida condiciona a velocidade de metabolização e a habilidade de produzir altas concentrações plasmáticas de anestésico (HAAS, 2002; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004).

Os anestésicos locais usados para injeção apresentam-se sob a forma de sais (cloridrato), dissolvidos em água ou solução salina estéreis. Estes fármacos, como são bases fracas, combinam-se rapidamente com ácidos formando sais. Nesta forma são muito mais hidrossolúveis e estáveis (SETNIKAR, 1966). Na solução anestésica, o sal existe simultaneamente como moléculas sem carga (forma não ionizada) e como cátion (forma ionizada) (ENGLESSON; GREVSTEN, 1975). A proporção relativa de cada forma na solução varia de acordo com o pH desta ou dos tecidos nos quais foram administrados e do pKa ou constante de dissociação do anestésico local, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{Log} \frac{\text{Forma ionizada}}{\text{Forma não ionizada}} = \text{pka} - \text{pH}$$

Os dois fatores envolvidos na ação de um anestésico local são a difusão da droga através da membrana axonal fosfolipídica e a ligação com o sítio receptor no canal de sódio. A forma básica livre (apolar) é lipossolúvel e responsável pela difusão do anestésico através da membrana axonal. A forma catiônica (polar) é responsável pela ligação do fármaco ao sítio receptor do canal iônico. Desta forma, as propriedades físico-químicas de cada anestésico local determinam sua utilidade clínica e são responsáveis pelo tempo de latência, pela potência e duração do bloqueio anestésico (HAAS, 2002; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; McLURE; RUBIN, 2005). Alguns tipos de anestésicos locais apresentam um fenômeno de estereo-isomeria (bupivacaína, prilocaína, ropivacaína etidocaína e mepivacaína). De acordo com McLure e Rubin (2005), as propriedades físico-químicas dos estereo-isômeros são usualmente idênticas, mas seus efeitos biológicos podem ser drasticamente diferentes.

Como o pka da maioria dos anestésicos locais está entre 7,5 e 8,8, em pH fisiológico, a maior fração existente nos líquidos corporais estará na forma ionizada (catiônica) (CANOS-RIOS, 2005). Os anestésicos locais são administrados em soluções ácidas, mantendo a maioria da droga na forma ionizada (catiônica). Uma vez injetadas no tecido, as moléculas devem ser convertidas para forma não-ionizada para conseguirem atravessar a membrana axonal. No interior do axoplasma, o baixo pH intracelular converte as moléculas para a forma ionizada (catiônica), a qual bloqueia o receptor no interior do canal de sódio (HAAS, 2002; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; McLURE; RUBIN, 2005).

Como o pH da solução anestésica e do tecido no qual ela é injetada influencia na ação da droga, respostas diferentes são encontradas de acordo com o pH da solução ou do tecido. O pH mais baixo das soluções com adrenalina ou outro vasoconstritor é devido à adição, pelo fabricante, de agentes antioxidantes para retardar a oxidação do vasoconstritor. Como a solução apresenta-se mais ácida, possui uma proporção maior de moléculas na forma ionizada (CANOS-RIOS, 2005). Em virtude disso, a difusão da solução anestésica local para a membrana nervosa é mais lenta, levando à demora do início de ação do anestésico. O aumento do pH de uma solução anestésica acelera o início de ação, aumenta sua eficácia clínica e torna a injeção mais confortável, porém, a base anestésica local, por ser instável,

precipita das soluções alcalinizadas tornando-as inadequadas para uso clínico (BOKESCH; RAYMONP; STRICHARTZ, 1987).

A acidificação do tecido diminui a eficácia do anestésico local. Em regiões inflamadas ocorre a liberação de produtos ácidos determinando um pH entre 5 e 6. Apesar da ampla variação do pH extracelular, o pH intracelular permanece estável. Assim o funcionamento normal do nervo é pouco afetado por alterações do pH extracelular, enquanto que a ação do anestésico local é consideravelmente reduzida por dificuldade no transporte do anestésico local do meio extra para o meio intracelular, devido às modificações no pH extracelular (BOKESCH; RAYMONP; STRICHARTZ, 1987; HAAS, 2002; McLURE, RUBIN, 2005).

A difusibilidade (capacidade de um agente de se difundir dos tecidos adjacentes à estrutura nervosa) e ligação a proteínas são responsáveis pela eficácia do anestésico. As soluções anestésicas com melhor capacidade de difusão no tecido exercem com mais eficácia o seu efeito. De acordo com Pipa-Vallejo e Garcia-Pola-Vallejo, 2004, o peso molecular do anestésico local também influencia o seu grau de penetração e eficácia. A lipossolubilidade é diretamente proporcional à potência do anestésico local. Quanto maior a lipossolubilidade, maior a potência (capacidade da molécula interferir na estrutura e de inibir o funcionamento dos canais iônicos). Na prática clínica, os anestésicos locais com alta lipossolubilidade requerem soluções anestésicas menos concentradas para alcançar o mesmo nível de bloqueio nervoso (REGATIERI).

Por outro lado, o grau de ionização (pKa) determina a velocidade do início da atividade anestésica. As drogas que apresentam valores de pKa mais baixos possuem um início de ação mais rápido do que aquelas com pKa mais elevados (RITCHE; RITCHE; GREENGARD, 1965).

Os anestésicos locais se ligam às proteínas plasmáticas (albumina, glicoproteína ácida $\alpha 1$) e às proteínas teciduais (MAZOIT; DALENS, 2004). A ligação às proteínas determina a duração de ação do anestésico local. Quanto maior for a sua capacidade de ligação protéica, maior será a sua duração (TUCKER, 1975). A ligação protéica pode variar, aumentando em situações de trauma, inflamação

crônica e câncer, enquanto que, em grávidas, recém-nascidos e em mulheres que usam pílulas contraceptivas, há uma diminuição da ligação às proteínas (McLURE e RUBIN, 2005). Segundo Brosh-Nissimov et al. (2000), dois terços da lidocaína circulante está ligada às proteínas plasmáticas. A hipoproteinemia pode aumentar a concentração plasmática de lidocaína livre predispondo à intoxicação (BROSH-NISSIMOV et al., 2004).

De acordo com Haas (2002), a morfologia do nervo, a concentração da droga, além dos outros fatores mencionados acima, afetam o início de ação e a duração da atividade anestésica.

1.2.2 Farmacocinética

a) Vias de Administração

Os anestésicos locais podem ser administrados por via tópica (gel, creme ou aerossol), ou injetável (infiltração, bloqueio de campo ou de nervo, intravenosa, raquidiana ou epidural, bloqueio espinhal) conforme orientação clínica (HAAS, 2002; BROSH-NISSIMOV *et al.*, 2004; McLURE; RUBIN, 2005).

As mucosas e a pele lesionada permitem a difusão dos anestésicos locais, porém, estes agentes não se difundem através da pele íntegra. EMLA (mistura eutética de anestésicos locais) é uma preparação que permite a difusão parcial do anestésico local através da pele íntegra e contém 25 mg/g de lidocaína e 25 mg/g de prilocaína (BROSH-NISSIMOV *et al.*, 2004). Segundo Buckley e Benfield (1993), esta recém-formulada preparação tópica tem sido eficaz e bem tolerada no alívio da dor associada a pequenas intervenções em adultos e crianças.

b) Absorção e Distribuição

Após a administração dos anestésicos locais, uma fração da quantidade administrada é absorvida para o sangue. A absorção sistêmica destes fármacos é

modificada por diversos fatores como a dose, o local de injeção, a ligação da droga aos tecidos, presença de vasoconstritor e propriedades físico-químicas da droga (McLURE; RUBIN, 2005).

Depois de absorvidos para o sangue, os anestésicos locais distribuem-se pelo organismo, atingindo todos os tecidos. Os órgãos e regiões altamente perfundidos como cérebro, rim, fígado, pulmão, baço e coração apresentam inicialmente níveis sanguíneos muito elevados em relação a tecidos menos perfundidos como a pele, músculo esquelético e tecido adiposo (McLURE; RUBIN, 2005; SCOTT, 1986; HAAS, 2002).

De acordo com Jorfeldt *et al.* (1979), uma grande proporção do anestésico local é extraída temporariamente durante a primeira passagem através dos pulmões. Deste modo, os pulmões são capazes de atenuar as reações adversas ocorridas em função de injeção i.v. inadvertida de anestésico (KIETZMANN *et al.*, 1995).

De acordo com Parish; Moore e Gotz (1985), a lidocaína é absorvida pela membrana mucosa da orofaringe, trato gastrointestinal e traqueobronquial. Após a absorção dos anestésicos locais (em especial a lidocaína), ocorre um importante efeito de primeira passagem no fígado, onde cerca de 72% da dose são biotransformados em metabólitos inativos. Este efeito reduz a quantidade da droga que alcança a circulação sistêmica diminuindo sua toxicidade. Entretanto, em pacientes que apresentam disfunção hepática ou um fluxo sanguíneo para o fígado reduzido, este efeito de primeira passagem é diminuído e maiores concentrações da droga podem alcançar a circulação aumentando o risco de toxicidade.

c) Metabolismo e Excreção

Os anestésicos locais do tipo éster são hidrolisados por enzimas (pseudocolinesterases) encontradas de forma ampla no plasma e diferentes tecidos. Isso geralmente determina menor duração de efeito. A prilocaína também é metabolizada no pulmão (PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004), no plasma e no rim (HAAS, 2002). Os anestésicos locais do tipo amida são resistentes

à hidrólise e sofrem metabolização hepática (citocromo p450 microsomal hepático) e apresentam, conseqüentemente, maior duração de ação. Os anestésicos locais são excretados na urina (McLURE; RUBIN, 2005, REGATIERI).

De acordo com Pipa-Vallejo e Garcia-Pola-Vallejo (2004), em casos de alterações nas funções hepáticas, ocorre retardo na metabolização destes agentes. Do mesmo modo, a eliminação dos anestésicos locais é retardada em pacientes com disfunção renal.

1.2.3 Farmacodinâmica

O mecanismo de ação deste grupo de fármacos consiste no bloqueio da condução nervosa pela ligação reversível com a subunidade S6 do domínio D4 da subunidade α do canal de sódio dependente de voltagem na membrana axonal, bloqueando o influxo deste íon, evitando assim a despolarização da membrana celular e a deflagração do potencial de ação (McLURE; RUBIN, 2005). Após a ligação e o bloqueio do canal de sódio, observa-se uma diminuição da permeabilidade ao sódio. Os anestésicos locais inibem seletivamente a corrente de sódio, reduzindo a velocidade de subida do potencial de ação e sua velocidade de condução. Ocorre falha na condução até chegar a um ponto de inexistência de potenciais de ação propagados (bloqueio de condução) (PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004).

Este sítio de ligação localiza-se na face interna da membrana, requerendo a difusão do anestésico local através da fase lipídica do axonema. A ação destes agentes é restrita ao sítio de aplicação a partir do qual ocorre a difusão (HAAS, 2002).

1.3 AGENTES VASOCONSTRITORES

Agentes vasoconstritores são usualmente adicionados à solução anestésica, com a finalidade de aumentar a duração de ação destes fármacos (PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004). Os anestésicos locais possuem um certo grau de

vasoatividade, muitos deles causando vasodilatação. Segundo Aps e Reynolds (1976), este efeito está na dependência da concentração do anestésico. A vasodilatação leva a rápida difusão do anestésico do local de ação, resultando em curta duração quando essas drogas são administradas sozinhas.

As principais vantagens do uso de vasoconstritor são: retardar a absorção do anestésico local para o sistema cardiovascular, proporcionando uma anestesia mais duradoura, além de diminuir o risco de toxicidade, e reduzir o fluxo sanguíneo para o local da injeção, diminuindo assim, o sangramento (MYERS; HECKMAN, 1989). Os principais vasoconstritores adicionados a soluções de anestésicos locais são os simpatomiméticos adrenalina, noradrenalina, levonordefrina, fenilefrina e a felipressina, um análogo sintético da vasopressina (PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004).

As principais contra-indicações do uso dos agentes vasoconstritores são: administração destes fármacos em pacientes portadores de doença cardiovascular grave (angina instável, infarto recente do miocárdio, cirurgia recente de ponte de safena, arritmia refratária, insuficiência cardíaca não tratada, hipertensão grave não controlada); pacientes com disfunção da tireóide, diabetes não controlada ou que apresentem sensibilidade ao sulfito (estabilizante do vasoconstritor); pacientes em uso de fármacos como inibidores da MAO (monoamino oxidase) e antidepressivos tricíclicos, embora Yagiela, 1999 (*apud* HAAS, 2002) afirme que a adrenalina possa ser dada a pacientes que usam inibidores da MAO. O uso de adrenalina é contra-indicado em pacientes que usam β -bloqueadores (PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; HAAS, 2002). Para minimizar os efeitos sistêmicos dos vasoconstritores recomenda-se aspiração prévia à injeção, evitando assim a administração intravascular destas drogas.

1.4 TOXICIDADE

Embora sejam bastante seguros, uma das maiores preocupações com uso de anestésicos locais refere-se a toxicidade sistêmica, se usados sem precaução (McLURE; RUBIN, 2005). Esta toxicidade é função direta da absorção sistêmica

destas drogas levando a uma elevação da concentração plasmática em um período de tempo curto (HAAS, 2002; REGATIERI). Quando grande concentração de anestésico alcança a corrente sangüínea, ocorre elevação da concentração da droga no sangue, atingindo pico plasmático, o qual pode ser responsável pelo efeito tóxico do anestésico (SCOTT, 1986).

Altos níveis plasmáticos da droga podem ser observados quando ocorre injeção rápida do anestésico, quando grande quantidade da droga é liberada repentinamente na circulação (por isso é tão importante a aspiração antes de cada injeção) ou quando ocorre absorção maior para a corrente sangüínea do que a esperada (MÜLLER *et al.*, 2001; DONALD; DERBYSHIRE, 2004; GULER *et al.*, 2005). De acordo com De Toledo (2000), a lidocaína produz convulsão se for administrada em grande concentração e em alta velocidade de infusão.

Em relação à toxicidade aguda, o importante é a concentração plasmática no sangue arterial (SCOTT, 1986). De acordo com Eriksson (1966) e Akerman *et al.* (*apud* ENGLESSON, 1966) as medidas da concentração plasmática do anestésico local somente são válidas no sangue arterial, pois a passagem através dos pulmões pode reduzir significativamente a concentração da droga alcançando o cérebro, e a passagem através de outros órgãos pode também reduzir a concentração circulante da droga. Os fatores que afetam o aumento inicial da concentração plasmática são a dose da droga, o débito cardíaco e a velocidade de injeção. A quantidade de sangue que atinge o sistema nervoso central depende da proporção do débito cardíaco que é direcionado para tal área (SCOTT, 1986).

As manifestações clínicas de toxicidade sistêmica de um anestésico local se devem à característica específica do agente anestésico bem como o seu nível plasmático elevado (manifestação de superdosagem ou administração intravascular acidental) (ABOULEISH; ELIAS; NELSON, 1998; ZUBERI *et al.*, 2000; PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004; DONALD; DERBYSHIRE, 2005). A magnitude do efeito adverso está na dependência da toxicidade da droga, da dose administrada, da velocidade e o sítio de administração, bem como do estado físico do paciente (idade, condições médicas e gravidez) (RESAR; HELFAER, 1998; REGATIERI; MATHER; COPELAND; LADD, 2005).

O nível sanguíneo do anestésico local tem relação significativa com a toxicidade da droga e está na dependência da captação da droga pelo sistema circulatório, das taxas de distribuição nos tecidos, biotransformação e “clearance” da droga (SCOTT, 1975; HAAS, 2002; McLURE; RUBIN, 2005).

A toxicidade envolve com maior gravidade os sistemas cardiovascular e nervoso central, sendo este último o alvo das respostas tóxicas mais freqüentes (SATAS et al., 1997). Entretanto, Huang *et al.* (1992) avaliaram os efeitos da injeção (i.v.) de doses subconvulsivantes de lidocaína na função circulatória de ovelhas, demonstrando que os efeitos tóxicos iniciais da lidocaína ocorrem no coração e não no sistema nervoso central (SNC), como se acredita, pois, as doses estudadas induziram redução na contratilidade do miocárdio.

Malamed e Lennox (1995) após estudarem a ocorrência de parestesia após a administração de anestésicos locais, relataram que os anestésicos locais podem ter um potencial moderado de neurotoxicidade.

Quando a droga é administrada por infusão i.v., um padrão geral de aumento de sinais e sintomas é observado. Esses sinais e sintomas incluem: dormência perioral e da língua – a dormência perioral que ocorre não é inteiramente uma manifestação central, pode representar o efeito direto do anestésico local sobre o tecido altamente vascularizado da cavidade oral, vertigem, tontura, tinido, perturbações visuais, dores de cabeça, fala inarticulada, inquietação, contrações musculares, conversação irracional, inconsciência, convulsão tônico-clônica generalizada, apnéia, coma, e morte (PFEIFER; GREENBLATT; KOCH-WESER, 1976; SCOTT, 1986; ENDOH *et al.*, 1997; ZUBERI *et al.*, 2000; HAAS, 2002; BROSH-NISSIMOV *et al.*, 2004).

Quando altas doses são liberadas na circulação ou são administradas rapidamente, os sinais e sintomas mudam com muita rapidez e, às vezes, a convulsão pode ser a primeira indicação de toxicidade no SNC. De um modo geral, a ação inicial dos anestésicos locais no SNC é excitatória (contração muscular e convulsão tônico-clônica generalizada), enquanto que a ação tardia desses agentes caracteriza-se por uma redução generalizada da atividade elétrica, podendo chegar à depressão respiratória, ao coma e à morte (SCOTT, 1986).

Embora o sistema cardiovascular pareça ser mais resistente aos efeitos dos anestésicos locais do que o sistema nervoso central, ele apresenta efeitos tóxicos que incluem redução da contratilidade do miocárdio, débito cardíaco, frequência cardíaca, excitabilidade elétrica e velocidade de condução. Podem surgir hipertensão ou hipotensão e até mesmo parada circulatória (MAZOIT; DALENS, 2004; HAAS, 2002; DONALD; DERBYSHIRE, 2004; REIZ; NATH, 1986).

Os métodos utilizados para diminuir a incidência de toxicidade incluem: anamnese cuidadosa para avaliar os fatores de risco do paciente (PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004); técnicas seguras de introdução da agulha, aspiração prévia à injeção, uso de doses fracionadas, tempo adequado entre as doses, uso de dose teste, injeção lenta do anestésico, uso de um agente menos tóxico, conhecimento da dose máxima permitida para cada anestésico (DONALD; DERBYSHIRE, 2004) e adição de outros agentes (opióides, clonidina, bicarbonato, adrenalina, hialuronidase) que reduzem a quantidade necessária de anestésico local requerido (DAUBLANDER; MULLER; LIPP, 1997).

Reações alérgicas causadas por anestésicos locais são extremamente raras (GALL; KAUFMANN; KALVERAM, 1996). Os anestésicos locais do tipo éster determinam maior taxa de hiperssensibilidade, enquanto que os anestésicos locais do tipo amida raramente causam alergia. Investigações sobre o assunto mostram que muitas dessas reações são de origem psicogênica (AGRA, 2003).

O primeiro caso de alergia a anestésicos locais foi descrito na literatura em 1920, quando um caso de dermatite de contato nas mãos de um cirurgião-dentista foi relatado após manipulação de um anestésico local tipo éster congênere da procaína. (FINUCANE, 2003). Casos de moderada hiperssensibilidade já foram descritos, mas muitos poucos pacientes desenvolveram anafilaxia (BALUGA *et al.*, 2002). O principal metabólito dos anestésicos locais do tipo éster – PABA (ácido para-aminobenzóico) é um conhecido alérgeno responsável pelas reações alérgicas que ocorrem em resposta às drogas do tipo éster. Duque e Fernandes (2004) apresentaram um caso de erupções eczematosas na face de uma paciente de 54 anos de idade, após a administração de lidocaína e mepivacaína para cirurgia odontológica. Testes alérgicos mostraram hiperssensibilidade tardia a anestésicos

locais do tipo amida (lidocaína e mepivacaína) com reações cruzadas com outros tipos de anestésicos como a prilocaína e mepivacaína, porém não apresentando reação à articaína. Embora reações alérgicas a anestésicos do grupo amida sejam raras (DONALD; DERBYSHIRE, 2004), a articaína, por apresentar um grupamento éster em sua estrutura, pode provocar uma reação de hiperssensibilidade.

Maccoll e Young (1989) relataram um caso de alergia à articaína em um paciente submetido à extração dentária. Uma paciente desenvolveu eritema e pápulas na pele uma hora após a injeção de articaína para um procedimento odontológico (MALANIN; KALIMO, 1995). El-Qutob, Morales e Pelaez (2005) relataram um caso de alergia à articaína em uma paciente de 51 anos de idade anestesiada para um procedimento dentário.

O paciente pode apresentar alergia a compostos presentes na solução anestésica. Soluções anestésicas que possuem agente vasoconstritor apresentam um agente oxidante (sulfito) capaz de causar reações alérgicas. Assim as possibilidades de reações alérgicas somente estariam na dependência do agente anestésico ou do agente estabilizante, uma vez que tais reações não poderiam ser desencadeadas pela adrenalina como vasoconstritor (HASS, 2002).

1.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

De acordo com Haas (2002), quando os anestésicos locais são usados em combinação com um opióide e um antihistamínico, pode ocorrer uma predisposição à atividade convulsiva, principalmente em crianças. Segundo Regatieri (s.d.), medicações que alteram as funções do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiovascular podem abaixar o limiar de toxicidade dos anestésicos locais.

1.6 LIDOCAÍNA

A lidocaína é um agente anestésico amplamente utilizado, e talvez por isso, o de maior incidência de intercorrências sistêmicas (BROSH-NISSIMOV, 2004; DONALD; DERBYSHIRE, 2004).

Nas concentrações entre 0,5 e 2%, a lidocaína apresenta um rápido início de ação e um intenso bloqueio nervoso (30 a 60 minutos ou 90 minutos quando usada com vasoconstritor) (DONALD; DERBYSHIRE, 2004). Durante o bloqueio de nervos periféricos, uma solução de 1 a 1,5 % é efetiva e produz bloqueio motor adequado, enquanto que uma solução a 2% parece ser mais efetiva para anestesia espinal (RUETSCH; BONI; BERGEAT, 2001). Este anestésico se apresenta como Lidocaína 2% com 1:50.000 de adrenalina, Lidocaína 2% com 1:100.000 de adrenalina ou como Lidocaína 2% sem agente vasoconstritor. A lidocaína a 2% com adrenalina 1:200.000, recentemente, tornou-se disponível em vários países (HAAS, 2002).

A lidocaína é metabolizada no fígado pelo sistema microsomal e menos de 10% é excretada inalterada na urina (DONALD; DERBYSHIRE, 2004). A lidocaína é eliminada de uma forma bifásica com rápida queda na concentração plasmática inicialmente seguida por queda mais lenta. A meia vida de eliminação varia de 8 a 17 min (fase rápida) e 87 a 108 min (fase lenta) (DE TOLEDO, 2000). De acordo com Brosh-Nissimov *et al.* (2004), dois terços da lidocaína circulante está ligada a proteínas plasmáticas e mais de 90% é metabolizada no fígado a metabólitos ativos. O clearance da lidocaína é reduzido nas insuficiências renal e cardíaca, na hipóxia crônica, em estados de choque e em pacientes que apresentam função hepática prejudicada (BROSH-NISSIMOV *et al.*, 2004).

Recentemente, altas concentrações de lidocaína, usadas em anestesia espinal, têm sido associadas com sintomas neurológicos transientes (HAMPL *et al.*, 1995). Zuberi e colaboradores (2000) relataram o desenvolvimento de severa toxicidade, incluindo convulsão, angústia respiratória, hipotensão, assistolia e morte de um jovem de 21 anos após gargarejo com lidocaína, antes de uma endoscopia. O paciente recebeu 800 mg de lidocaína, dose maior do que a máxima recomendada, o que levou à toxicidade. De acordo com Donald e Derbyshire (2004) efeitos tóxicos

têm sido relatados após administração subcutânea, oral e injeção i.v. de lidocaína. Estes efeitos têm sido observados quando a droga atinge o pico máximo plasmático (aproximadamente 10 a 20 minutos após a injeção).

A lidocaína também é utilizada como anti-arrítmico (administração i.v.) em certos protocolos de tratamento de arritmias ventriculares e da taquicardia ventricular (JORFELDT *et al.*, 1968; BROSH-NISSIMOV *et al.*, 2004; CANYOS; DOBSON, 2004). De acordo com Regatieri (s.d.), a dose antiarrítmica inicial mínima de lidocaína, recomendada pela “*American Heart Association*” é de 1 a 1,5 mg/kg.

1.7 ARTICAÍNA

A articaína é um anestésico local do tipo amida, introduzida clinicamente na Alemanha em 1976, posteriormente em demais países da Europa, Canadá e, em 2000 nos Estados Unidos (MALAMED, 2001). Daublander, Muller e Lipp (1997) afirmam que, apesar da existência de diversos agentes anestésicos locais disponíveis, mais de 90% dos pacientes odontológicos na Alemanha usavam a articaína. Chega ao Brasil proporcionando uma valiosa opção, garantindo uma efetiva anestesia e uma duração de efeito conveniente para a maioria dos procedimentos clínicos (AGRA, 2003).

Diferente dos outros anestésicos locais do tipo amida, a articaína possui um anel tiofeno, responsável pelo aumento da sua lipossolubilidade. Devido à alta ligação a proteínas apresenta uma prolongada duração de ação. Segundo Agra (2003), a articaína apresenta uma frequência de ligação às proteínas de 95%, enquanto que para Oertel, Rahn e Kirch (1997), esta frequência é de aproximadamente 70%. A articaína contém em sua molécula um grupamento éster adicional. Assim, ocorre um metabolismo dessa droga no plasma, por colinesterases não específicas, além do metabolismo hepático (OERTEL; BERNDT; KIRCH, 1996; McLURE; RUBIN, 2005).

A articaína difunde-se melhor através do tecido mole e osso quando comparada com outro tipo de anestésico local (OERTEL; RAHN; KIRCH, 1997). Apresenta-se em duas formulações: 4% de articaína com adrenalina 1:100.000 e 4% de articaína com

adrenalina 1:200.000. Segundo Cowan (1997), o tempo de instalação da anestesia com uma solução de articaína a 4% com adrenalina 1:200.000 é de 1,5 a 1,8 min na técnica infiltrativa na maxila, e de 1,4 a 3,6 min nas técnicas de bloqueio do nervo alveolar inferior. De acordo com Agra (2003), diversos estudos relatam que a duração média do efeito anestésico sobre a polpa dentária é de uma hora para as infiltrações na maxila, de duas horas e vinte e cinco minutos sobre os tecidos moles e de, aproximadamente, quatro horas para os bloqueios mandibulares.

Costa *et al.* (2005) compararam o tempo de latência e a duração do efeito anestésico da articaína (4% com 1:100.000 de adrenalina e 4% com 1:200.000 de adrenalina) e da lidocaína (2% com 1: 100.000 de adrenalina), concluindo que as soluções de articaína apresentaram menor tempo de latência e duração de ação mais prolongada do que as soluções de lidocaína. Não houve diferença significativa entre os resultados clínicos obtidos das soluções de articaína estudadas. Do mesmo modo, Tofoli *et al.* (2003) relataram que não houve diferença, em relação à eficácia, entre as soluções de articaína a 4% (1:100.000 vs 1:200.000 de adrenalina) avaliadas em seus estudos.

Leuschner e Leblanc (1999) realizaram um estudo do perfil toxicológico da articaína e chegaram à conclusão que este anestésico não apresenta nenhum efeito colateral relevante ou toxicidade grave, podendo ser considerado um agente anestésico local seguro. Do mesmo modo, Malamed; Gagnon e Leblanc (2001) realizaram um estudo para avaliar o risco de toxicidade da articaína, e seus resultados mostraram que este anestésico é bem tolerado, seguro e eficaz para o uso na clínica odontológica. Quando comparados os efeitos e a farmacocinética da articaína e da lidocaína, estudo em 20 pacientes submetidos à anestesia intravenosa regional durante um caso cirúrgico, mostraram que a mais rápida eliminação e o menor tempo de latência são vantagens apresentadas pela articaína em relação à lidocaína, em técnicas anestésicas intravenosas regionais (SIMON *et al.*, 1998).

Malamed; *et al.* (2000) avaliaram a eficácia e segurança da articaína (4% com 1:100.000 de adrenalina), quando comparada à lidocaína (2% com 1:100.000 de adrenalina) e concluíram que a articaína é um anestésico local seguro e eficaz para uso na clínica pediátrica. Em outro estudo, Vree *et al.* (1997) relataram que a

articaína é um agente seguro para técnicas anestésicas intravenosas regionais com rápido início de ação e efeito anestésico desejável. Por ser prontamente hidrolisada pelas esterases plasmáticas, reduz a chance de aparecimento de efeitos colaterais. Em contrapartida, Vahatalo *et al.* (1993) compararam as propriedades anestésicas da articaína com 1:200.000 de adrenalina e da lidocaína com 1:80.000 de adrenalina, não encontrando diferença significativa em relação ao início de ação e duração da anestesia entre as soluções estudadas.

A administração de grandes doses de articaína e prilocaína pode estar associada à metemoglobinemia, um distúrbio hematológico induzido pelo excesso de metabólitos dessas drogas que são responsáveis pela oxidação da hemoglobina para metemoglobina. Em casos mais graves, ocorre cianose que não responde bem à administração de oxigênio. Assim, a prilocaína e a articaína são contra-indicadas em pacientes com metemoglobinemia congênita (HAAS, 2002; RUETSCH; BONI; BERGEAT, 2001).

Após o conhecimento da farmacologia básica e do potencial de toxicidade da lidocaína e da articaína, será de grande utilidade a avaliação da influência de fatores relacionados com os efeitos tóxicos destes agentes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi avaliar, em ratos Wistar, o limiar de convulsões induzidas pela administração dos anestésicos locais do tipo amida, lidocaína e articaína, em situações de repouso e de estresse, bem como fazer a correlação dos níveis de PO₂ e PCO₂ do sangue arterial com o limiar convulsivo obtido.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os parâmetros cardiovasculares (Pressão Arterial Média e Frequência Cardíaca);
- Determinar o tempo de latência para a observação da primeira contração tônico-clônica;
- Calcular a dose necessária para induzir a convulsão;
- Comparar os níveis de toxicidade dos anestésicos locais utilizados;
- Verificar o efeito de variações dos níveis de PO₂ e PCO₂ no sangue arterial sobre o limiar convulsivo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 EXPERIMENTOS

Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Hipertensão Experimental do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, no período de fevereiro a julho de 2005. Os exames laboratoriais foram feitos no laboratório do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo.

3.2 AMOSTRA

Os experimentos foram conduzidos com 36 ratos *Wistar*, adultos, machos pesando entre 250-300g. Os animais foram cedidos pelo biotério do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo e, mantidos em gaiolas, tendo livre acesso à água e à alimentação. Os experimentos foram realizados segundo as diretrizes da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE) e de Sociedades Internacionais de Fisiologia que envolvem animais experimentais.

3.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados em condições assépticas. Sob anestesia geral com hidrato de cloral (400 mg/100g de peso corporal, i.p.), as artéria e veia femorais foram cateterizadas com cateteres de polietileno (*polyethylene PE 50, Intramedic, Becton Dickinson, Leverton Circle, MD, USA*) estéreis e preenchidos com uma solução salina heparinizada (100U/ml). Os cateteres foram posicionados subcutaneamente e exteriorizados na face dorsal do pescoço permitindo o livre movimento do animal. Ao término do procedimento cirúrgico os animais foram colocados em gaiolas individuais e tiveram um tempo de recuperação de 24 horas.

3.4 MENSURAÇÕES EXPERIMENTAIS

Os parâmetros cardiovasculares: pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram registrados nos animais acordados pela conexão do cateter arterial a um transdutor de pressão (*Cobe Laboratories, Lakewood, CO, USA*) conectado a um amplificador que, por sua vez, acoplava-se a um conversor analógico digital (*Bio Pac System, Santa Barbara, CA, USA*).

Através do cateter arterial, foram coletadas amostras de sangue para as medidas gasométricas (*Radiometer ABL 555, Copenhagen, Denmark*) enquanto o cateter venoso foi usado para administração de drogas.

3.5 PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS

Previamente aos experimentos, os animais permaneciam aproximadamente 30 minutos no ambiente do laboratório para devida familiarização. Os animais foram aleatoriamente colocados em cada um dos quatro grupos descritos a seguir:

3.5.1 Controle Lidocaína (n=9)

Os animais pertencentes a este grupo receberam o anestésico local Lidocaína (2% com 1:100.000 de adrenalina) e não foram submetidos ao estresse.

3.5.2 Estressado Lidocaína (n=9)

Os animais pertencentes a este grupo receberam o anestésico local Lidocaína (2% com 1:100.000 de adrenalina) e foram submetidos ao estresse induzido, colocando-se os animais em gaiola de contenção e sob estímulo sonoro.

3.5.3 Controle Articaína (n=9)

Os animais pertencentes a este grupo receberam o anestésico local Articaína (4% com 1:100.000 de adrenalina) e não foram submetidos ao estresse.

3.5.4 Estressado Articaína (n=9)

Os animais pertencentes a este grupo receberam o anestésico local Articaína (4% com 1:100.000 de adrenalina) e foram submetidos ao estresse induzido, colocando-se os animais em gaiola de contenção e sob estímulo sonoro.

Vinte quatro horas depois dos procedimentos cirúrgicos, foi coletada uma amostra de sangue (0.3 ml) para determinar os valores de pH, PO₂ e PCO₂ do sangue arterial. Após a coleta da amostra, o cateter arterial foi acoplado ao sistema de registro das variáveis hemodinâmicas e um período de aproximadamente 30 minutos foi necessário para estabilização dos parâmetros cardiovasculares. Depois deste tempo, a PAM e a FC foram monitoradas por um período de 10 minutos e, visando bloquear os efeitos cardiovasculares da adrenalina contida na composição dos anestésicos, administrou-se prazosin na dose de 1 mg/kg de peso corporal e, após 10 minutos, foi administrado propranolol (1mg/kg de peso corporal), agindo como alfa e beta bloqueadores, respectivamente. Após 10 minutos da administração do propranolol, para os grupos controle, os animais foram submetidos à infusão da solução anestésica (0,1 ml/min), através de uma bomba de infusão (*Syringe Pump Model 341B Sage Instruments, Boston, MA, USA*). Depois do início da infusão, mediu-se o tempo decorrido até à primeira contração tônico-clônica. E, para o grupo estressado, após o uso dos alfa e beta bloqueadores, os animais foram introduzidos na gaiola de contenção e submetidos ao estresse. Após 5 minutos do estímulo do estresse e, imediatamente antes da aplicação do anestésico, coletou-se outra amostra de sangue. Durante todo o experimento, independente dos grupos controle e estressado, a MAP e a FC foram monitoradas.

Após a primeira contração tônico-clônica, concluiu-se o processo da infusão do anestésico, determinando-se o volume da droga injetada. A dose de anestésico foi calculada a partir da determinação do volume administrado da solução de lidocaína a 2% e articaína a 4%. A partir destas concentrações e com o registro de todos os pesos dos animais, a dose foi calculada em mg/kg de peso corporal para cada rato. Finalmente, após o período de convulsão, todos os animais receberam uma dose letal de thiopental (80 mg /kg i.v.).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA E DESCRIÇÃO DOS DADOS

Os resultados foram expressos pela média \pm erro padrão da média (EPM). Para comparação das médias, foi utilizado o teste *t* de *Student*, considerando-se significativos os valores de $p < 0,05$. Utilizou-se o programa estatístico *GraphPad Prism Software* para análise e apresentação gráfica dos resultados obtidos.

4 RESULTADOS

A figura 1 mostra os valores de pressão arterial média (PAM). Através dos dados apresentados, verificou-se redução significativa ($p < 0,05$) dos valores após a administração do prazosin ($83,33 \pm 1,35$ mmHg) em relação aos valores basais ($108,4 \pm 1,72$ mmHg). Posteriormente, ao se administrar o propranolol, observou-se retorno da PAM, aproximando-se aos níveis basais. A aplicação do estresse, com os animais submetidos ao duplo bloqueio dos receptores adrenérgicos, não induziu qualquer modificação significativa nos parâmetros basais de PAM.

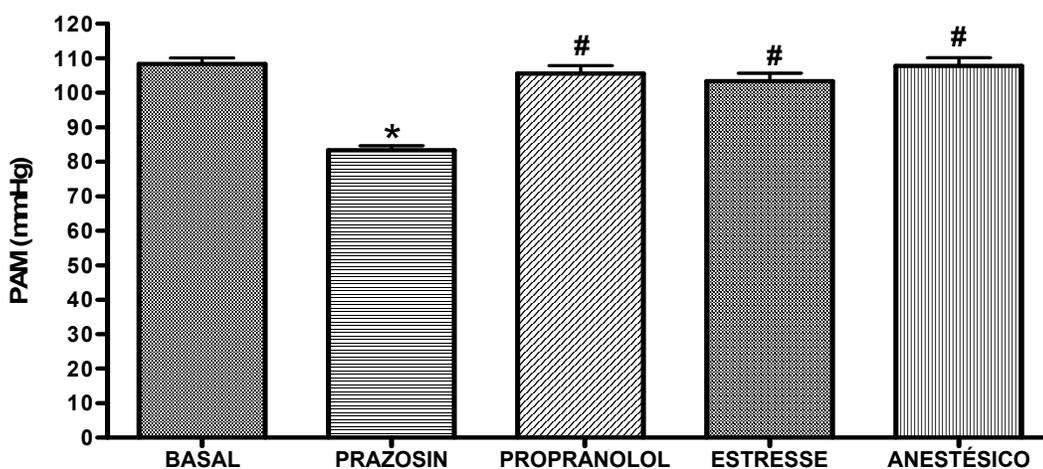


FIGURA 1: Valores de pressão arterial média (PAM) em animais não anestesiados sob condições BASAL, após bloqueio alfa-adrenérgico com 1 mg/kg, i.v. de PRAZOSIN, duplo bloqueio adrenérgico com PRAZOSIN mais 1 mg/kg de PROPRÁNOLOL, ESTRESSE induzido 10 min após o duplo bloqueio e administração imediata do agente anestésico, lidocaína ou articaína. Os valores representam as médias \pm EPM. * $p < 0,05$ quando comparado ao basal e # $p < 0,05$ quando comparado ao PRAZOSIN.

Para a frequência cardíaca (FC), em comparação com os valores basais, verificou-se elevação significativa ($p < 0,05$) dos valores após a administração do prazosin e subsequente redução, também significativa ($p < 0,05$), após o bloqueio duplo pela administração subsequente de propranolol. Nem o estresse, nem a administração de qualquer um dos dois anestésicos não alteraram significativamente os valores da FC

após o bloqueio dos receptores adrenérgicos alfa e beta (prazosin e propranolol.respectivamente) (Figura 2).

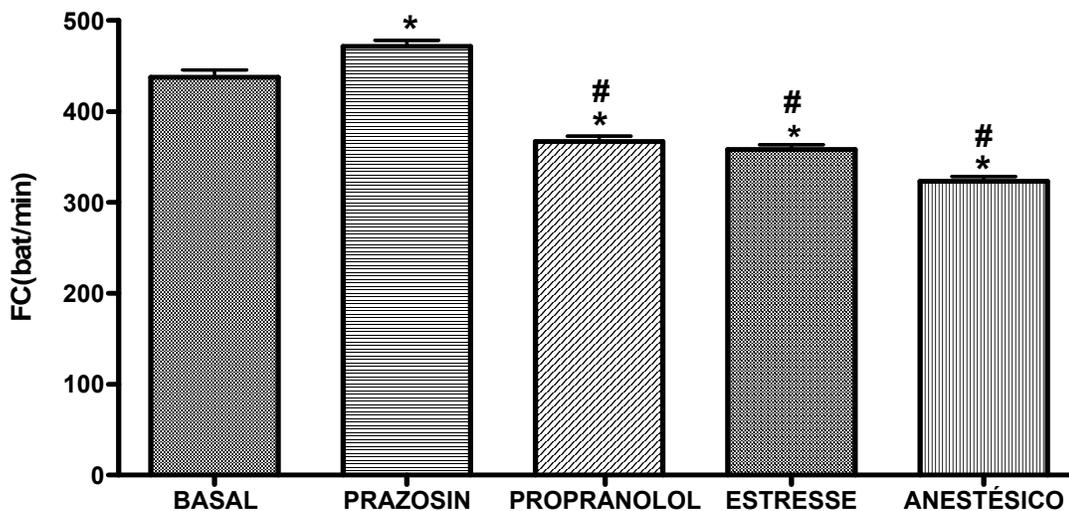


FIGURA 2: Valores de frequência cardíaca (FC) em animais não anestesiados sob condições BASAL, após bloqueio alfa-adrenérgico com 1 mg/kg, i.v. de PRAZOSIN, duplo bloqueio adrenérgico com PRAZOSIN mais 1 mg/kg de PROPRANOLOL, ESTRESSE induzido 10 min após o duplo bloqueio e administração imediata do agente anestésico, lidocaína ou articaína. Os valores representam as médias \pm EPM. * $p < 0,05$ quando comparado ao basal e # $p < 0,05$ quando comparado ao PRAZOSIN.

O tempo de latência para o início da convulsão, dos grupos de animais que receberam a lidocaína, foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo estressado ($4,12 \pm 0,16$ min), do que no grupo controle ($3,11 \pm 0,06$ min). Do mesmo modo, nos grupos de animais que receberam a articaína, observou-se aumento significativo ($p < 0,05$) do tempo de latência do grupo estressado ($2,27 \pm 0,27$ min) quando comparado com o grupo controle ($1,44 \pm 0,12$ min). Independente do grupo analisado (controle ou estressado) houve diferença significativa ($P < 0,05$) entre os anestésicos utilizados (Figura 3).

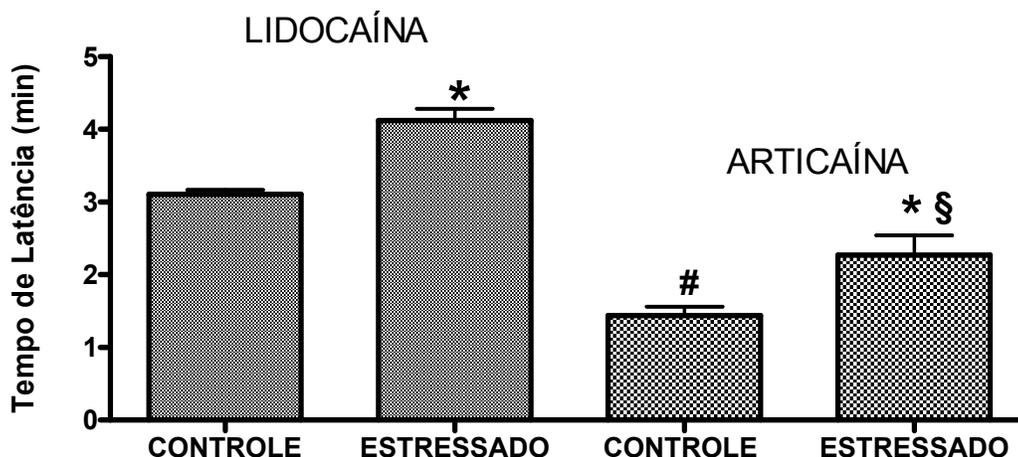


FIGURA 3: Tempo (min) decorrido entre o início da infusão i.v. da LIDOCAÍNA 2% ou ARTICAÍNA 4% e a primeira convulsão tônico-clônica em ratos controle (Grupo CONTROLE) e naqueles submetidos ao estresse induzido (Grupo ESTRESSADO). Os valores representam as médias \pm EPM. * $p < 0,05$ quando comparado ao respectivo grupo controle. # $p < 0,05$ quando comparado ao grupo controle da lidocaína. § $p < 0,05$ quando comparado ao grupo estressado da lidocaína.

Naturalmente que dependente da concentração, quando analisado o volume de anestésico injetado no animal, observou-se que o grupo estressado precisou de volume maior ($0,42 \pm 0,02$ ml, lidocaína 2%) do que o grupo controle ($0,31 \pm 0,07$ ml, lidocaína 2%) para desencadear a primeira convulsão, nos animais que receberam a lidocaína. Para os animais que receberam a articaína, verificou-se também aumento significativo ($p < 0,05$) do volume para o grupo estressado ($0,25 \pm 0,03$ ml, articaína 4%) quando comparado com o grupo controle ($0,16 \pm 0,01$ ml, articaína 4%). Quando os volumes dos grupos da lidocaína e da articaína foram comparados, observou-se que o volume injetado de lidocaína foi significativamente ($p < 0,05$) maior do que o volume injetado de articaína, independente do grupo avaliado (controle ou estressado) conforme se pode verificar nos dados da Figura 4.

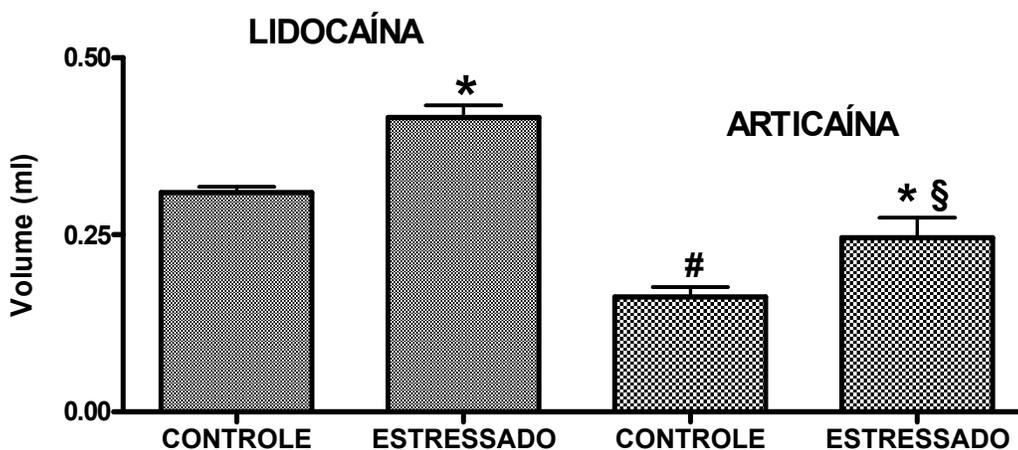


FIGURA 4: Volume administrado (infusão i.v.) da LIDOCAÍNA 2% ou ARTICAÍNA 4% para a primeira convulsão tônico-clônica em ratos controle (Grupo CONTROLE) e naqueles submetidos ao estresse induzido (Grupo ESTRESSADO). Os valores representam as médias \pm EPM. * $p<0,05$ quando comparado ao respectivo grupo controle. # $p<0,05$ quando comparado ao grupo controle da lidocaína. § $p<0,05$ quando comparado ao grupo estressado da lidocaína.

A figura 5 mostra diferença significativa ($p<0,05$) entre as doses de lidocaína administradas nos grupos controle e estressado, demonstrando que para desencadear a convulsão é necessária a administração de maior quantidade de lidocaína nos animais estressados ($32,50 \pm 1,48$ mg/kg de peso corporal) do que nos animais do grupo controle ($23,54 \pm 0,49$ mg/kg de peso corporal). No grupo da articaína, observou-se, do mesmo modo, a necessidade de maior quantidade de anestésico injetada nos animais do grupo estressado ($37,94 \pm 4,43$ mg/kg de peso corporal) do que nos animais do grupo controle ($25,34 \pm 2,28$ mg/kg de peso corporal). Observou-se que não houve diferença significativa entre as doses de lidocaína e de articaína administradas, tanto para o grupo controle quanto para o estressado.

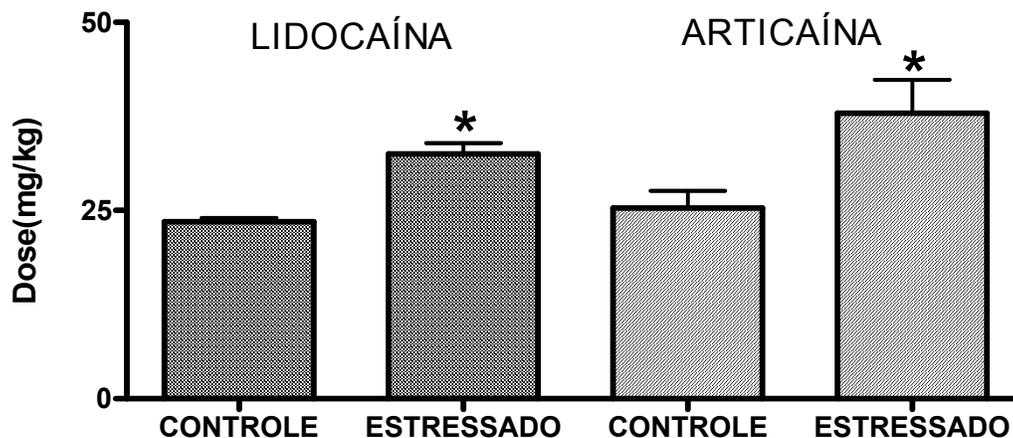
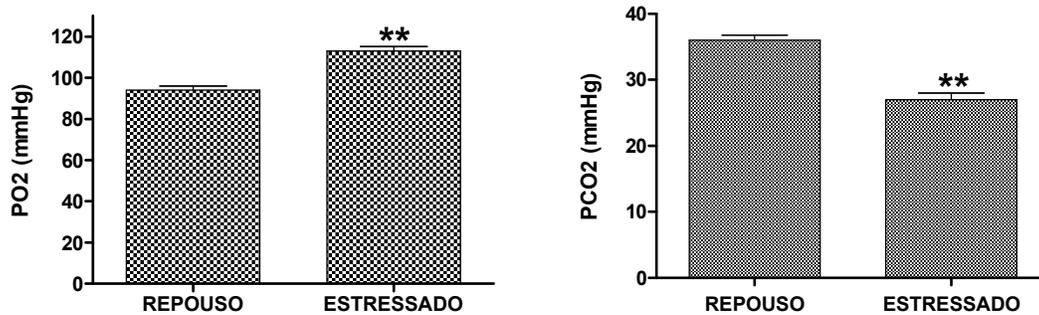


FIGURA 5: Dose (infusão i.v.) da LIDOCAÍNA 2% ou ARTICAÍNA 4% para desencadear convulsão tônico-clônica em ratos controle (Grupo CONTROLE) e naqueles submetidos ao estresse induzido (Grupo ESTRESSADO). Os valores representam as médias \pm EPM. * $p < 0,05$ quando comparado ao respectivo grupo controle.

Analisando-se as amostras de sangue coletadas, verificou-se que os valores de PO_2 foram maiores nos animais estressados, enquanto que os valores de PCO_2 foram maiores nos animais em repouso, sendo altamente significativa ($p < 0,01$) a diferença entre os grupos repouso e estressado para os valores de PO_2 ($94,0 \pm 1,90$ mmHg – repouso; $113,0 \pm 2,20$ mmHg – estressado) e PCO_2 ($36,0 \pm 0,77$ mmHg – repouso; $27,0 \pm 0,98$ mmHg estressado) no sangue arterial (Figura 6).



: FIGURA 6: Valores de PO₂ e PCO₂ medidos nas amostras de sangue arterial coletadas nos animais em repouso e nos animais estressados, 5 min após a indução do estresse. Os valores representam as médias \pm EPM. ** P < 0,01 quando comparado aos animais em repouso.

Quanto ao pH sangüíneo dos animais estudados, não se observou diferença significativa entre os valores dos grupos repouso ($7,5 \pm 0,01$) e estressado ($7,5 \pm 0,01$).

5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que o tempo de latência para o início da primeira convulsão tônico-clônica foi significativamente ($p < 0,05$) menor com a articaína (4%) do que com a lidocaína (2%), face à concentração de articaína ser mais alta do que a da lidocaína, conseqüentemente, aumentando a concentração plasmática em tempo muito menor. O volume de anestésico injetado foi determinado após a avaliação do tempo de latência e, do mesmo modo, volume significativamente ($p < 0,05$) menor de articaína precisou ser injetado para a observação da primeira convulsão tônico-clônica.

Em relação às doses médias de lidocaína e articaína necessárias para indução da convulsão, não foram observadas diferenças significativas entre ambas, independente do grupo estudado (grupo controle ou grupo estressado). Esses resultados sugerem que a lidocaína e articaína apresentam um mesmo grau de toxicidade. De acordo com Haas (2002), a dose máxima recomendada pelo fabricante da lidocaína com adrenalina é 7,0 mg/kg de peso corporal (adulto) e 5 mg/kg de peso corporal (criança), não devendo ultrapassar a dose de 500 mg. Entretanto, Donald e Derbyshire (2004) recomendam dose máxima de 3 mg/kg de peso corporal para crianças. Em relação a articaína, Haas (2002) preconiza dose máxima recomendada de 7 mg/Kg de peso corporal (adulto) e 5 mg/Kg peso corporal (crianças). Estes resultados, assim como os deste estudo, sugerem que a lidocaína e a articaína apresentam um mesmo padrão de toxicidade. Allman (2002), em seus estudos, sugerem que a articaína, sendo um anestésico local do tipo amida que contém um grupamento éster extra, portanto, hidrolisada pela colinesterase plasmática, resulta em mais baixo risco de toxicidade sistêmica. Isto se explica pelo fato de o nível plasmático da articaína cair rapidamente, diminuindo assim o risco de toxicidade (McLure e Rubin, 2005). Embora estas evidências apontem para a hipótese acima, o perfil tóxico desta droga se assemelha ao da lidocaína.

Feldman e colaboradores (1989) compararam a toxicidade sistêmica de doses convulsivantes e supraconvulsivantes da ropivacaína, bupivacaína e lidocaína administradas i.v. em cães acordados. Seus resultados mostraram que a lidocaína

induziu a convulsão com doses maiores do que os outros anestésicos estudados mostrando-se menos tóxica.

Liu et al (1983) compararam o nível de toxicidade no sistema nervoso central da lidocaína, bupivacaína, etidocaína e tetracaína, administradas i.v., em cães acordados. As doses cumulativas requeridas para induzir convulsão foram maiores para a lidocaína do que para os outros anestésicos. Os mesmos autores também demonstram que as doses de lidocaína, etidocaína, tetracaína e bupivacaína requeridas para provocar depressão cardiovascular irreversível foram 3,5 a 6,7 vezes maior do que as doses requeridas para provocar convulsão. Os seus resultados sugerem que o sistema nervoso central é o órgão primeiramente afetado pelos efeitos tóxicos dos anestésicos locais predominantemente lipossolúveis, por rápida administração i.v., e, que apresentam alta ligação protéica (ex: bupivacaína, etidocaína e tetracaína) e dos agentes menos lipossolúveis e com baixa ligação a proteínas (ex: lidocaína)

No que se refere a influência do estresse no nível de toxicidade dos anestésicos estudados, os resultados do presente trabalho mostraram que o tempo de latência para o início da convulsão, do grupo de animais que receberam a lidocaína, foi significativamente maior ($P < 0,05$) no grupo estressado ($4,12 \pm 0,16$ min) do que no grupo controle ($3,11 \pm 0,06$ min). O mesmo ocorreu para os animais que receberam a articaína. Verificou-se aumento no tempo de latência dos animais estressados ($2,27 \pm 0,27$ min), quando comparados com os animais do grupo controle ($1,44 \pm 0,12$ min), mostrando que o estresse influenciou o limiar convulsivo nas convulsões induzidas pela lidocaína e pela articaína. Para se entender a influência do estresse no limiar convulsivo se faz necessária uma compreensão dos mecanismos de ação envolvidos nas convulsões induzidas por anestésicos locais, bem como dos fatores que interferem neste limiar. Para melhor entendimento de alguns mecanismos, outros tipos de convulsão serão abordados.

É sabido que os anestésicos locais são capazes de provocar efeitos adversos quando administrados fora dos parâmetros de segurança (HAAS, 2002; McLURE; RUBIN, 2005). Os anestésicos locais atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica. Estudos prévios mostram que o influxo de lidocaína, livre ou

ligada as globulinas do plasma, para o cérebro, não é prevenida pela barreira hematoencefálica. Pardridge e colaboradores (1984) avaliaram o transporte de propranolol e lidocaína através da barreira hematoencefálica e o seqüestro pelo cérebro destas drogas. Seus estudos indicam que, além do fluxo sangüíneo cerebral, a distribuição dessas drogas no cérebro está em função do pH do plasma (o transporte de lidocaína e propranolol através da barreira hematoencefálica é inibida por pH ácido) e da atividade de sistemas que seqüestram estas drogas. Outros estudos mostraram níveis de lidocaína no líquor, aumentando mais lentamente do que a concentração da droga no plasma sangüíneo, alcançando níveis máximos (6 a 8% da concentração plasmática), 15 a 70 min após a administração do anestésico (LAURIKAINEN *et al*, 1983; TSAI *et al*, 1998; BROSH-NISSIMOV *et al*, 2004).

O padrão de toxicidade no sistema nervoso central, embora freqüentemente similar, pode variar de individuo para individuo. Por exemplo, alguns pacientes podem apresentar tinido enquanto outros não. Alguns podem apresentar fala inarticulada e até inconsciência em poucos segundos, enquanto outros permanecem lúcidos até na presença de contração muscular difusa (SCOTT, 1986).

Em níveis terapêuticos, os anestésicos locais não apresentam efeitos significativos no sistema nervoso central. Estes agentes também apresentam ações anticonvulsivantes. Presumivelmente, em tais casos, o foco epiléptico é deprimido por doses subconvulsivantes do anestésico local (SCOTT, 1986). A lidocaína, em níveis plasmáticos subtóxicos (0,5 a 5 µg/mL), produz efeitos anticonvulsivantes e sedativos (DE TOLEDO, 2000). A ação anticonvulsivante da lidocaína foi testada em camundongos e o seu perfil de ação foi comparado ao perfil de ação da fenitoína. Estes agentes antagonizam convulsões induzidas por ouabaína ou glutamato, efeitos atribuídos à redução da condutância aos íons sódio nas membranas neuronais. A lidocaína e a fenitoína foram relativamente ineficazes contra convulsivantes que agem nos canais sinápticos de cloreto, via receptores GABA (STONE *et al.*, 1988).

De acordo com Pfeifer e colaboradores (1976), a administração de lidocaína é uma das causas mais comuns de convulsão induzida por droga em pacientes. Mesmos

em administrações tópicas com EMLA existem relatos da literatura mostrando toxicidade sistêmica (Rincon et al., 2000; Brosh-Nassimov, 2004).

Arthur; Feldman e Covino (1988) afirmaram que ocorrem alterações nas propriedades farmacocinéticas de anestésicos locais do tipo amida após convulsões induzidas por anestésicos locais. Seus resultados mostraram que o clearance total foi significativamente reduzido para todos os anestésicos avaliados (lidocaína, bupivacaína, etidocaína e mepivacaína), sugerindo que, quando ocorrem convulsões induzidas por anestésicos locais, em humanos, a distribuição e eliminação destas drogas não acontecem da maneira prevista após infusão de doses subconvulsivantes.

De acordo com Engleson (1974), a convulsão induzida por sobre dose de anestésicos locais é variável e é difícil definir com precisão o seu início mas, apesar da dificuldade clínica, é crucial o estudo da toxicidade dos anestésicos locais. Níveis séricos de lidocaína de 15 µg/ml são responsáveis pela ocorrência de convulsão tônico-clônica generalizada em animais de laboratório e em humanos (DE TOLEDO, 2000). De acordo com Pfeifer; Greenblatt e Koch-Weser (1976), níveis de lidocaína acima de 8 a 9 µg/ml podem estar associados com o aumento do risco de convulsão. Do mesmo modo, Satas *et al.* (1997) e Fujita *et al.* (2000) afirmam que a lidocaína, administrada em altas concentrações, é capaz de induzir convulsões.

Vários neuromediadores e mecanismos podem estar envolvidos nas convulsões induzidas por anestésicos locais (KURT *et al.*, 2001). A ação farmacológica dos anestésicos locais no sistema nervoso central é bifásica (estimulação/depressão). Embora a maioria de sinais clínicos das ações tóxicas dos anestésicos locais no sistema nervoso seja estimulatória, a causa fisiológica central é depressiva. (ENGLESSON, 1966; PFEIFER; GREENBLATT; KOCH-WESER, 1976; McLURE e RUBIN, 2005).

De acordo com Tanaka e Yamasaki (1966), a atividade excitatória que resulta em convulsão induzida por um anestésico local é resultante da remoção da atividade inibitória normal, por bloqueio seletivo das sinapses inibitórias, deixando livre as sinapses excitatórias. O mecanismo das convulsões induzidas por anestésicos locais

após a injeção retrobulbar não é bem conhecido, mas especula-se que ocorra um bloqueio seletivo das sinapses inibitórias. As sinapses excitatórias são mais resistentes aos anestésicos locais manifestando assim as convulsões (Moorty *et al.*, 2003).

De acordo com De Toledo (2000), a inibição das vias inibitórias não parece envolver um efeito direto da lidocaína no GABA ou nos seus sítios receptores. Enquanto, McLure e Rubin (2005) sugerem que o efeito estimulatório é o resultado indireto da depressão de centros inibitórios cerebrais, via receptores GABA. Ikeda; Dohi e Tsujimoto (1982) investigaram os efeitos do GABA na indução de convulsões induzidas por anestésicos locais, em camundongos e em ratos. Seus resultados mostraram que ocorre proteção contra convulsões induzidas por procaína, lidocaína, cocaína e tetracaína, dependente da dose intraventricular de GABA. Entretanto, a administração intraventricular de 1,6 mg de GABA aumentou o limiar convulsivo em convulsões induzidas por hidralazina, mas não influenciou na incidência de convulsões induzidas por nicotina, pentilenotetrazol (PTZ), picrotoxina ou estriquinina. Seus achados sugerem o envolvimento do sistema GABA no mecanismo de convulsões causadas por anestésicos locais. Os mesmos autores (1983) estudaram os efeitos dos anestésicos locais na síntese, liberação e degradação do GABA em cérebro de ratos. Seus resultados mostraram que os anestésicos locais reduzem a atividade GABAérgica por inibição da liberação do neurotransmissor no terminal sináptico sugerindo que a inibição do sistema GABA possa estar envolvida no mecanismo das convulsões induzidas por anestésicos locais.

Embora alguns relatos sugerem que as convulsões induzidas pela lidocaína originam-se na amígdala em coelhos e gatos, Munson e colaboradores (1970) não encontraram um foco específico para as convulsões em macacos *rhesus*, mostrando que diferenças de sensibilidade do sistema nervoso central (SNC) entre espécies podem existir. De Jong e Walt (*apud* MUNSON; GUTNICK; WAGMAN, 1970) relataram que convulsões induzidas por anestésicos locais originam-se no complexo amígdala-hipocampo. De acordo com De Toledo (2000), as convulsões induzidas pela lidocaína em condições experimentais iniciam-se na amígdala, embora em

pacientes que recebem lidocaína (i.v.) as convulsões sejam generalizadas e sem um sinal claro de focalização.

De acordo com Wagman; De Jong e Prince (*apud* SCOTT, 1986), estudos neurofisiológicos em coelhos e gatos têm mostrado que injeções in bolus de lidocaína causam lentidão na atividade cortical (semelhante àquela observada no sono normal) e descarga focal na amígdala, levando à convulsão.

O hipocampo exerce um papel secundário na produção de convulsões. Segundo De Toledo (2000), a lidocaína microinjetada no hipocampo pode produzir descargas sustentadas, mas administrada sistemicamente é pouco provável que seja capaz de desencadear descargas epileptogênicas no hipocampo ou formação reticular. De acordo com Schurr *et al.* (1986), a lidocaína deprime a atividade sináptica no hipocampo de ratos (10^{-4} M ou maior), mas nenhuma atividade convulsiva foi observada com a administração das doses testadas (10^{-6} a 10^{-3} M) sugerindo que o hipocampo não é o sítio de ação da atividade convulsiva induzida pelo anestésico local.

Barat e Abdel-Rahman (1997) investigaram o envolvimento dos receptores NMDA e não-NMDA em convulsões induzidas por anestésicos locais, através de antagonistas específicos para tais receptores e seus resultados sugeriram que tais convulsões são mediadas por transmissão excitatória, envolvendo o neurotransmissor glutamato e os receptores NMDA e não NMDA. Estudos prévios sugeriram o envolvimento de receptores NMDA no mecanismo das convulsões induzidas por lidocaína, assim, antagonismo glutamatérgico nas convulsões induzidas pela lidocaína, mostraram que o antagonista competitivo do receptor NMDA (CGS 19755) aumenta a dose requerida para desencadear a convulsão (McFarlane *et al.*, 1994).

Dopamina e serotonina parecem também envolvidas nas convulsões por anestésicos locais. Neste sentido, Endo *et al.*, (1993) estudaram o envolvimento da função serotoninérgica cerebral em convulsões induzidas por lidocaína em camundongos. Seus resultados sugeriram que os neurônios cerebrais 5-HT estão casualmente envolvidos como neurônios inibitórios em convulsões induzidas por lidocaína. Ciarlone (1981) estudou a alteração do limiar convulsivo da lidocaína e da

procaína pela manipulação das aminas cerebrais mostrando que quando acontece depleção de dopamina (pelo pré-tratamento com d1-alfa-metil-p-tirosina mais dihidroxifenilserina) ocorre diminuição no limiar convulsivo da lidocaína e da procaína e, quando acontece depleção de serotonina (pelo pré-tratamento com p-clorofenialanina), observa-se significativa diminuição no limiar convulsivo da lidocaína, sem nenhuma mudança significativa para o limiar da procaína. Já que a dopamina e a serotonina são consideradas transmissores inibitórios centrais, estes resultados afirmam o postulado que a atividade convulsiva da lidocaína se dá por inibição de vias inibitórias centrais (CIARLONE *et al*, 1976).

Arai *et al.* (2003) avaliaram o envolvimento da inibição crônica do transporte de noradrenalina no cérebro na sensibilização de convulsões induzidas por cocaína e anestésicos locais, em camundongos. Seus resultados mostraram que tratamentos diários com GBR 12935 (inibidor específico da recaptção de dopamina) significativamente aumentou a incidência e a intensidade de convulsões induzidas por lidocaína (a uma dose de 20 mg/kg) e diminuiu o limiar convulsivo. Tratamento diário com desipramina e maprotilina (inibidores específicos da recaptção de noradrenalina e serotonina) aumentou a incidência e a intensidade de convulsões induzidas por lidocaína e diminuiu o limiar convulsivo (dose-dependente de 5 a 20 mg/kg). Tratamento diário com citalopram (10 e 20 mg/kg - inibidor seletivo da recaptção de serotonina) não produziu aumento significativo na incidência ou na intensidade das convulsões induzidas por lidocaína, mas diminuiu o limiar convulsivo. Estes resultados sugerem que a inibição crônica, intermitente da recaptção de monoaminas aumenta a susceptibilidade a convulsões induzidas por cocaína e por anestésicos locais, e o transporte de norepinefrina é um componente integral desta sensibilização. De acordo com Sato *et al.* (2000), supõe-se que a ação inibitória do transporte de monoaminas afete a susceptibilidade à convulsão de alguns anestésicos locais. Ainda neste sentido, Yoshimura *et al.* (1991) estudaram as mudanças na susceptibilidade à convulsão induzida pela lidocaína por alterações nas funções das catecolaminas cerebrais. Eles observaram que os neurônios catecolaminérgicos agem facilitando as convulsões induzidas por lidocaína. Estudos revelam que a adrenalina diminui o limiar de convulsões induzidas por lidocaína (i.v.). Yokoyama (1995) demonstrou o papel da hipertensão aguda induzida pelo uso do vasoconstritor no limiar convulsivo da lidocaína. Seus estudos mostraram que um

mesmo grau de hipertensão aguda, causada pela adrenalina, noradrenalina ou fenilefrina, exerce um papel na redução do limiar convulsivo das convulsões induzidas por lidocaína.

Alguns autores têm estudado os efeitos do óxido nítrico (NO) nas convulsões e, até o presente momento, existem considerações contraditórias a este respeito. De acordo com Morangoz e Agar (*apud* KURT *et al.*, 2001), o NO pode ser um anticonvulsivante endógeno em um modelo experimental de epilepsia, induzidos por penicilina. Do mesmo modo, Jayakumar *et al.* (1999) mostraram que a L-Arginina, precursor do NO, inibiu convulsões induzidas por picrotoxina, sugerindo que o NO possa ser uma substância anticonvulsivante endógena. Kyrkbly *et al.* (*apud* KURT *et al.*, 2001) têm sugerido que o NO possa ser um anticonvulsivante endógeno em convulsões induzidas por kainato. Entretanto, outros autores sugerem que o NO tenha uma ação pró-convulsivante em convulsões induzidas por Kainato. Estes resultados contraditórios podem ser explicados pelos diferentes modelos de convulsões e pelo uso de diferentes agentes convulsivantes (KURT *et al.*, 2001).

Kurt *et al.* (2001) investigaram o efeito do óxido nítrico (NO) nas convulsões induzidas por lidocaína. Os seus resultados mostraram que a incidência das convulsões induzidas pela lidocaína, em camundongos, diminuiu significativamente quando o *N-nitro-L-arginine-methy ester* (L-NAME) foi administrado antes do agente anestésico, enquanto que a L-arginina aumentou as convulsões induzidas pela lidocaína. No sistema nervoso central (SNC) o NO é considerado um mensageiro retrógrado envolvido na neurotransmissão glutamatérgica. O glutamato é um neurotransmissor excitatório no cérebro e exerce papel crítico na epileptogênese. O NO pode afetar a convulsão induzida pela lidocaína por alteração na atividade glutamatérgica. Assim, os resultados dos estudos de Kurt *et al.* (2001) sugerem que o sistema NO pode ter um efeito excitatório nas convulsões induzidas pela lidocaína, podendo exercer importante papel como uma substância convulsivante endógena, em camundongos.

Alguns fatores, como condições clínicas pré-existentes (insuficiência renal ou insuficiência hepática), sexo, gravidez, idade, alterações no estado de hidratação, ciclo circadiano, pressão arterial, gases no sangue arterial (PO₂, PCO₂), taxa de

infusão da droga, tipo de anestésico, prejuízo do metabolismo, estresse, entre outros, podem predispor à intoxicação (REGATIERI; DE JONG; BONIN, 1980). Neste sentido, Morishima *et al.*, (1981) avaliaram a toxicidade da lidocaína (infusão contínua de 2 mg/kg/min) em ovelhas adultas, recém-nascidas e em fetos observando uma seqüência de manifestações tóxicas tais como: convulsões, hipotensão, parada respiratória e colapso circulatório. Seus resultados mostraram que as doses de lidocaína requeridas para induzir a convulsão em adultos foram menores do que nos fetos e recém-nascidos, sugerindo que estes últimos são menos sensíveis à toxicidade da lidocaína do que os adultos.

Em relação ao ritmo circadiano, Pollmann (1982) observou que a duração de ação da mepivacaína, usada em cirurgias dentárias, mudava dependendo da hora do dia. A maior parte do tempo de ação era observada às 15 h, e a menor era à noite e pela manhã bem cedo. Moore (*apud* DE JONG; BONIN, 1980) relatou que a incidência de convulsões induzidas por lidocaína, em camundongos é aproximadamente seis vezes maior às 21 horas do que às 15 horas.

A tolerância aos anestésicos locais tem sido avaliada em voluntários humanos através de administração i.v. contínua destes fármacos (KNUDSEN *et al.*, 1997). O limiar de toxicidade diminui com o aumento da taxa de infusão uma vez que a concentração plasmática máxima da droga é diretamente proporcional à dose e inversamente proporcional ao débito cardíaco e o tempo de infusão (SCOTT, 1986).

Os metabólitos da lidocaína - monoetilglicinaxilidida (MEGX) e 2,6-glicinaxilidida (GX) podem diminuir o limiar convulsivo e potencializar a convulsão induzida pela própria lidocaína (DE TOLEDO, 2000). Ainda em relação aos parâmetros farmacocinéticos, propriedades físico-químicas dos anestésicos locais também influenciam no seu potencial de toxicidade. Albright (1979) relatou casos de toxicidade com anestésicos de longa duração e alta lipossolubilidade (bupivacaína e etidocaína), mostrando a correlação entre as propriedades e o efeito tóxico do anestésico. Anestésicos locais com menor lipossolubilidade como a prilocaína, lidocaína e mepivacaína são menos tóxicos do que os anestésicos mais lipossolúveis como a bupivacaína e a etidocaína. A alta capacidade de ligação

protéica e a solubilidade lipídica da bupivacaína podem explicar vários relatos de arritmias ventriculares com o uso deste agente (TETZLAFF, 2000).

Algumas drogas, como as que alteram as funções das colinesterases, no sistema nervoso central e do sistema cardiovascular, podem abaixar o limiar de toxicidade dos anestésicos locais. É importante o conhecimento prévio do uso de tais medicamentos, pois a interação medicamentosa pode facilitar a ocorrência de toxicidade (SCOTT, 1975; DE JONG; BONIN 1980; ENDOH, 1997; FUNAO, 2003). Entretanto, Zolkowska et al. (2002) avaliaram a interação entre anestésicos locais e drogas anti-hipertensivas de ação central. Eles examinaram a interação da lidocaína, articaína e mepivacaína com a clonidina e reserpina (antihipertensivos de ação central) em convulsões induzidas por petilenotetrazol (PTZ). Os seus resultados mostraram que a articaína foi a mais segura das drogas utilizadas e pode ser usada em pacientes epiléticos. A co-administração dos anestésicos locais com agentes anti-hipertensivos de ação central não influencia a atividade convulsiva em camundongos.

Funao *et al.* (2003) estudaram a influência da quinidina (inibidor da glicoproteína P) no limiar convulsivo de dois anestésicos locais: a lidocaína e a bupivacaína. A glicoproteína P (P-gp) é um componente da barreira hematoencefálica capaz de bombear ativamente uma variedade de drogas para fora do sistema nervoso central. A P-gp pode inibir a expressão de toxicidade ao sistema nervoso central por prevenir o aumento da concentração dos anestésicos locais no cérebro. Os resultados do estudo de Funao *et al.* (2003) mostraram que a quinidina reduziu o limiar convulsivo da bupivacaína mas não da lidocaína em ratos acordados, sugerindo que a bupivacaína seja um substrato da P-gp e que a inibição dessa glicoproteína pela quinidina aumenta a concentração de bupivacaína no cérebro, diminuindo assim a concentração plasmática requerida para induzir a convulsão.

Endoh *et al.* (1997) relataram que certos fatores ou mecanismos protetores endógenos são induzidos por uma injúria cerebral e protegem os animais da morte causada por convulsão induzida por uma alta dose de lidocaína. Esta proteção contra morte, em convulsões induzidas pela lidocaína, em cérebros injuriados pode

ser devido ao aumento do limiar convulsivo ou por aumento da resistência do centro respiratório contra a hipóxia.

Um fator que pode ser de considerável importância na alteração do limiar convulsivo é o estresse, uma vez que nos consultórios odontológicos, locais extremamente ansiogênicos, grandes quantidades de anestésicos locais são usadas com muita frequência. As mudanças fisiológicas que ocorrem durante o estresse influenciam o limiar convulsivo dos anestésicos locais (HOUMAYOUN; KHAVANDGAR; DEHPUR, 2002). No estresse, observa-se ativação do sistema nervoso simpático. O animal apresenta-se agitado, com taquicardia e hiperpnéia. Mudanças no sistema cardiovascular modificam substancialmente a distribuição relativa do débito cardíaco e a porcentagem de anestésico local que chega ao cérebro (SCOTT, 1986).

Alguns autores têm relatado que diferentes tipos de estresse exercem efeitos anticonvulsivantes em animais experimentais (HOUMAYOUN; KHAVANDGAR; DEHPUR, 2002). Embora o estresse afete diferentemente sistemas cerebrais, acredita-se que mecanismos protetores endógenos estejam envolvidos nos efeitos inibitórios do estresse sobre os diferentes tipos de convulsão (SHAVIT *et al.*, 1984). De acordo com Schwartz (1987), o estresse agudo aumenta a atividade do sistema do ácido γ aminobutírico (GABA) cerebral. Segundo Oliverio *et al.* (apud HOMAYOUN; DEHPOUR, 2004), vias de opióides endógenos têm sido relacionadas com efeitos anticonvulsivantes de vários tipos de estresse. Recentes evidências sugerem que a colecistoquinina endógena tem um importante papel na resposta do sistema nervoso central ao estresse. Homayoun e Dehpour (2004) avaliaram a contribuição dos receptores de colecistoquinina no limiar de convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ), em camundongos submetidos ao estresse. Seus resultados apóiam a existência de interação entre a colecistoquinina e a via opióide na regulação do limiar convulsivo em condições de estresse, mostrando correlação entre esses dois sistemas na determinação do efeito anticonvulsivante do estresse. Este mecanismo compreende uma interação agonista na regulação da susceptibilidade a convulsões durante o estresse, que está associado ao aumento do tônus da via opióide. Em um estudo prévio, Homayoun; Khavandgar e Dehpur, (2002) mostraram o envolvimento de vias opióides e do óxido nítrico (NO) nos efeitos anticonvulsivantes do estresse em camundongos. Seus resultados

mostraram que a inibição da NO-sintase (NOS), enzima responsável pela síntese de NO, diminuiu os efeitos anticonvulsivantes do estresse em convulsões induzidas por PTZ ou por choques elétricos, sugerindo um envolvimento do sistema NO nos efeitos anticonvulsivantes, dependentes de opióides, do estresse.

Saranteas *et al.* (2004) relataram que o estresse pode modificar as propriedades farmacocinéticas dos anestésicos locais, resultando em alterações na sua concentração plasmática e na ligação a proteínas. Os mesmos autores chegaram a esta conclusão após avaliarem o efeito dos vários modelos de estresse nas propriedades farmacocinéticas da lidocaína na mandíbula após injeção no masseter. Seus resultados mostraram que para o grupo de animais estressados (ratos Wistar), a concentração plasmática de lidocaína apresentou-se elevada e, em contrapartida, estes animais demonstraram uma significativa diminuição da porcentagem de lidocaína ligada à mandíbula.

No presente estudo, amostras de sangue arterial foram coletadas com a finalidade de avaliar os valores das pressões parciais de oxigênio e gás carbônico para correlação com limiar convulsivo dos animais utilizados nos experimentos. De acordo com Yildizdas; Yapicioglu; Yilmaz e Sertdemir (2004), a gasometria do sangue arterial é o método padrão para a determinação do estado ácido-básico de um paciente.

Morimoto *et al.*, (1996) estudaram a influência das alterações dos gases sangüíneos na convulsão induzida por hipertermia em ratos em desenvolvimento. Seus resultados mostraram que a hiperpnéia associada com a febre parece contribuir para o início da convulsão induzida pela febre ou epilepsia. Os mesmos autores relataram, ainda, a diminuição do limiar convulsivo na presença de hiperpnéia e hipocarbúria. Os efeitos da hipocarbúria em diminuir o limiar convulsivo, sugere que a hiperpnéia, induzida pela hipertermia, contribui para a ocorrência da convulsão. Alguns mecanismos podem ser considerados para o aumento da excitabilidade do cérebro por hipocarbúria. Um aumento na concentração de glutamato no espaço extracelular do córtex cerebral e a ativação de receptores NMDA são encontrados antes da ocorrência da convulsão. Após a estimulação desses receptores, observa-se a

entrada de íons cálcio na célula. Este processo é importante para a indução da convulsão.

Por outro lado, de acordo com Tang *et al.* (apud MORIMOTO *et al.*, 1996), a concentração de $[H^+]$ extra-celular tem um efeito modulador na corrente ativada pelos receptores NMDA. Aumento da concentração de $[H^+]$ diminui a corrente NMDA, enquanto que a diminuição da concentração de $[H^+]$ aumenta essa corrente. A hiperpnéia diminui o CO_2 no sangue e no espaço extra-celular cerebral, reduzindo a $[H^+]$ extra-celular aumentando a corrente NMDA. O aumento da concentração de $[H^+]$ extra-celular é provavelmente um fator de aumento da susceptibilidade a convulsão induzida por febre durante a hiperventilação.

Outro mecanismo envolvido com a diminuição do limiar convulsivo é que o aumento do pH intracelular, durante a hipocarbia, suprime a atividade da enzima ácido glutâmico descarboxilase, diminuindo a produção de GABA (neurotransmissor inibitório). A diminuição da concentração de GABA pode contribuir para um aumento da susceptibilidade à convulsão.

A afinidade dos receptores GABAérgicos pelo neurotransmissor GABA é regulada por Na^+ e HCO_3^- e o sítio do receptor é inativo na ausência de HCO_3^- . Assim, a hipocarbia pode reduzir a afinidade do receptor pelo GABA pela redução de HCO_3^- , diminuindo o efeito inibitório do GABA e tornando o cérebro mais susceptível à convulsão (KURIOKA *et al.* 1981).

A hipocarbia causa vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo cerebral, e a hipoperfusão tecidual e a hipóxia, em adição com o aumento da demanda de oxigênio, pode estar relacionado com a indução de convulsão (MEYER, WALTZ, 1960).

De acordo com Morimoto (1996), a hipóxia do tecido cerebral não parece contribuir para o aumento da susceptibilidade à convulsão induzida por hipertermia, uma vez que seus resultados mostraram que a hipóxia moderada aumentou o limiar convulsivo. Segundo Amano *et al.* (1990), a hipóxia preveniu a ocorrência de crises convulsivas em outro modelo de convulsão (induzida por ácido kaínico). O mecanismo responsável pelo aumento do limiar convulsivo na presença de hipóxia ainda não é ainda bem conhecido, mas sugere-se que a diminuição da formação de radicais livres pela hipóxia pode suprimir a liberação de glutamato das terminações pré-sinápticas, aumentando assim o limiar convulsivo. Outro provável mecanismo envolve o aumento dos níveis de adenosina no cérebro durante a hipóxia. Nestes casos ocorre a diminuição da liberação de glutamato, deixando os neurônios menos excitáveis (WINN; RUBIO; BERNE, 1981).

Os resultados do presente trabalho mostraram aumento da PO₂ e diminuição da PCO₂ nos animais submetidos ao estresse. Estudos de toxicidade do SNC, feitos em gatos, mostraram que o estado ácido-básico dos animais foi um fator importante na reação de toxicidade ao SNC. O aumento da PCO₂ no plasma causa aumento exponencial na toxicidade ao SNC de muitos agentes anestésicos locais (ENGLESSON, 1974; ENGLESSON; GREVSTEN, 1974). Do mesmo modo Ryan; Robertson e Coe (1993) afirmam que a hiper carbida diminui o limiar convulsivo para os agentes anestésicos locais. Neste sentido, Wagman e De Jong, 1964 (*apud* ENGLESSON, 1966) implantaram eletrodos no hipocampo e amígdala de gatos, nos quais foi estudada a atividade convulsiva após infusão intravenosa de lidocaína. Eles observaram que, quando a PCO₂ do sangue arterial foi de 38 mmHg, a dose requerida para desencadear a convulsão nessas regiões foi de aproximadamente 12,5 mg/kg de peso corporal. Quando a PCO₂ era aumentada (por adição de CO₂ no gás inspirado) para 58 mmHg, a atividade convulsiva era desencadeada com doses mais baixas (5mg/kg de peso corporal). Inspirado pelos resultados de Wagman e De Jong (1964), Engleson (1966), investigou, em cães (com eletrodos implantados nas mesmas regiões cerebrais), o limiar convulsivo da lidocaína e prilocaína. Os experimentos demonstraram que as doses dessas drogas suficientes para evocar a convulsão foram consideravelmente menores com o aumento da

pCO₂ a valores próximos a 80 mmHg. Esses estudos sugerem que um aumento no nível de PCO₂ tecidual afeta a absorção e toxicidade do agente anestésico local. Corroborando esta hipótese Englesson (1966), mostrou que a diminuição dos níveis de PCO₂ produz um aumento do pH intra e extracelular, o que pode favorecer a dispersão da base anestésica local do espaço intracelular, diminuindo assim a toxicidade. Elevados valores de PCO₂ diminuem o limiar convulsivo no sistema nervoso central, enquanto que uma diminuição dos níveis de PCO₂ tende a estabilizar as membranas celulares neuronais.

O estado ácido-básico influencia a toxicidade ao SNC dos anestésicos locais por alterar as condições físico-químicas do agente anestésico, infundido particularmente a razão base/cátion, com mudanças na redistribuição do anestésico local no tecido cerebral. Além disso, as mudanças que ocorrerão no estado ácido-básico das células cerebrais e assim no seu estado funcional podem mudar o limiar de toxicidade ao SNC desse fármaco (ENGLESSON; MATOUSEK, 1975).

A acidose, respiratória e metabólica, aumenta, enquanto que a alcalose a reduz a toxicidade dos anestésicos locais. Quando acontece diminuição do pH cerebral (induzido pelo aumento da PCO₂), ocorre aumento na razão cátion-base e na atividade do anestésico local no cérebro. Esta atividade do agente anestésico no cérebro está diretamente relacionada com a toxicidade (ENGLESSON; GREVSTEM, 1974). Contudo, os efeitos observados podem também resultar das mudanças de susceptibilidade do cérebro em acidose. (SCOTT, 1975; SCOTT, 1986).

Sjöstrand e Widman (*apud* ENGLESSON, 1974) avaliaram a influência da acidose na concentração plasmática do anestésico local. Tais autores infundiram H₃-bupivacaína em três coelhos normais e em três coelhos acidóticos, mostrando que nos coelhos acidóticos, concentração plasmática maior de bupivacaína, sugerindo que a acidez produz altos níveis plasmáticos desse anestésico.

Catchlove (1972) estudou a influência do CO₂ e do pH na ação do anestésico local, utilizando soluções anestésicas, com diferentes combinações de PCO₂ e pH, aplicadas a nervos de sapo. Os resultados de seus experimentos sugeriram que o CO₂ potencializa a ação dos anestésicos locais por interferir na sua difusão através

da membrana celular, concentrando o anestésico local no interior do nervo e convertendo o agente anestésico para a forma ativa de cátion através de seu efeito no pH no interior da célula. Da mesma maneira, Bokesch; Raymond e Strichartz (1987) estudaram a influência do pH e PCO₂ na potência da lidocaína. Eles utilizaram soluções com lidocaína com diferentes concentrações de CO₂, NaOH e HCl, em dois sistemas tampão aplicados ao nervo isquiático de sapos. Os seus experimentos indicaram que o CO₂ potencializa a ação da lidocaína por um efeito direto na membrana neuronal e por um efeito indireto sobre o pH intracelular.

Porter *et al.* (2000) correlacionou os efeitos das mudanças de pH e hipóxia com a cardiotoxicidade induzida pela ropivacaína em cães, demonstrando que o estado ácido-básico, além de influenciar a toxicidade ao sistema nervoso central, também interfere na toxicidade ao sistema cardiovascular. O mais importante achado deste estudo foi que a hipocapnia induzida antes da administração intracoronária de ropivacaína diminuiu a magnitude dos efeitos cardiotoxicos.

Clinicamente, convulsão por sobredose de anestésico local pode ser tratada com hiperventilação com 100% de oxigênio. A rápida instituição de uma ventilação artificial efetiva irá não somente oxigenar o paciente, mas também aumentará o limiar de toxicidade ao SNC de muitos anestésicos locais pela diminuição da PCO₂ do sangue arterial. A administração i.v. de agentes anticonvulsivantes (benzodiazepínicos ou barbitúricos) é recomendada para o controle das crises convulsivas (ENGLESSON, 1974; ENGLESSON e MATOUSEK, 1975; ENDOH, 1997; SAWAKI *et al.*, 2000; MOORTHY, 2003; DONALD e DERBYSHIRE, 2004).

Adicionalmente ao estudo da influência do estresse sobre o limiar convulsivo, o presente trabalho teve o cuidado de avaliar os parâmetros cardiovasculares, no sentido de descartar quaisquer interferências destes sobre os principais objetivos da investigação. Não houve diferença significativa entre os valores basais da PAM e os valores da PAM após o estresse ou após a administração do anestésico. Houve diminuição significativa da FC após o período de estresse e após a administração do anestésico. Durante a execução dos experimentos foram usados bloqueadores adrenérgicos alfa-1 (prazosin) e beta (propranolol) com o objetivo de impedir os efeitos da adrenalina, contida nas soluções anestésicas, sobre os efeitos do

estresse no limiar convulsivo. Deste modo, no estresse não foi observado nenhum aumento da PAM. Durante todo o experimento, ocorreram compensações do organismo em resposta à injeção das drogas, justificando, assim, os valores encontrados. A infusão do anestésico não provocou alterações significativas nos parâmetros cardiovasculares, exceto na frequência cardíaca sugerindo que a queda significativa que ocorreu após a aplicação do anestésico seja em virtude da influência do propranolol no coração.

Nusstein *et al* (2004) avaliaram o aumento da frequência cardíaca após injeção intraligamentar de articaína (4% com 1: 100.000) e de lidocaína (2% com 1: 100.000) em 51 pacientes. Seus resultados mostraram que as soluções anestésicas avaliadas não aumentaram significativamente a frequência cardíaca quando comparadas com os registros basais. Rutten *et al* (1989) avaliaram os efeitos hemodinâmicos de doses i.v. in bolus de lidocaína, bupivacaína e ropivacaína, em ovelhas, mostrando que após doses subconvulsivantes de cada agente, ocorreram mínimos efeitos cardiovasculares, porém, após doses convulsivantes, houve um aumento significativo na FC e PAM. Huang *et al* (1992), após avaliarem os efeitos de doses subconvulsivantes de lidocaína, administradas in bolus, na função circulatória, relataram que não houve diferença significativa na PAM e FC após a administração do anestésico. Simon *et al*, (1998) compararam os efeitos e a farmacocinética da articaína e da lidocaína (anestesia intravenosa regional) em 20 pacientes e verificaram que não houve alteração na PAM e FC em nenhum momento durante o procedimento. Foldes *et al.* (*apud* JORFELDT *et al.*, 1968) compararam os efeitos da procaína, tetracaína, lidocaína e mepivacaína na frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, eletrocardiograma (ECG) e eletroencefalograma (EEG), mostrando que os efeitos circulatórios foram leves com um moderado aumento na frequência cardíaca e pressão arterial.

Assim, esses resultados permitem concluir que a redução na pressão arterial bem como a elevação da frequência cardíaca induzidas pelo prazosin retornaram aos valores basais após o propranolol, e não interferiram no limiar convulsivo aos anestésicos utilizados, bem como a influência do estresse sobre o mesmo. Assim, o estresse, pelos possíveis mecanismos já discutidos acima, seria por si só, o responsável pelo aumento no limiar convulsivo para ambos os anestésicos

utilizados. Em relação ao nível de toxicidade, não houve diferença significativa entre os dois anestésicos estudados. Estes resultados permitem ainda sugerir que a redução na PCO_2 no sangue arterial, observada após o estresse, contribuiu para o aumento do limiar convulsivo da lidocaína e articaína.

6 REFERÊNCIAS

ABOULEISH, E. I.; ELIAS, M.; NELSON, C. Ropivacaine – induced seizure after extradural anaesthesia. **Br. J. Anaesht.**, v. 80, p. 843-844, 1998.

ALBRIGHT, G.A. Cardiac arrests following regional anesthesia with bupivacaine. **Anesthesiology**, v. 51, p. 285-287, 1979.

ALLMAN, K. G. *et al.* Comparison of arttricaine and bupivacaine/lidocaine for peribulbar anaesthesia by inferotemporal injecton. **British Journal of Anaesthesia**, v. 88, p. 676-678, 2002.

AMANO, S. *et al.* Hypoxia prevents seizures and neuronal damages of the hippocampus induced by kainic acid in rats. **Brain Res.**, v. 523, n. 1, p. 121-126, 16 July, 1990.

AGRA, C. Soluções anestésicas em Odontologia. **Guia de Compras Dental Gaúcho**, ano 10, n. 1, p. 24-27, Jun, 2003.

APS, C.; REYNOLDS, F. The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. **Br. J. Anaesth.**, v.48, n. 12, p. 1171-4, Dec, 1976.

ARTHUR, G.R.; FELDMAN, H.S.; COVINO, B.G. Alterations in the pharmacokinetic properties of amide local anaesthetics following local anaesthetic induced convulsions. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 32, n. 7, p. 522-529, Oct, 1988.

BALUGA, J.C. *et al.* Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? **Allergol. Immunopathol.**, v. 30, n.1, p. 14-9, Jan-Feb, 2002.

BARAT, S.A.; ABDEL-RAHMAN, M.S. Decrease cocaine- and lidocaine-induced seizure response by dextromethorphan and DNQX in rat. **Brain Res.**, v. 756, n. 1-2, p. 179-183, May, 1997.

BLENNOW, G.; NILSSON, B. SIESJO, B.K. Influence of reduced oxygen availability on cerebral metabolic changes during bicuculline-induced seizures in rats. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v.5, n. 3, p. 439-445, Sep, 1985.

BOKESH, P.M.; RAYMONP S.A.; STRICHARTZ, G.R. Dependence of lidocaine potency on pH and PCO₂. **Anesth. Analg.**, v. 66, n.1, p. 9-17, Jan, 1987.

BONEV, S.; ILOUCHEV, D.; KIRIN, I. A study of acid-base, blood-gaseous and cerebrospinal fluid profile in cats. **Folia Med.(Plovdiv)**, v. 26, n. 3, p. 62-66, 1984.

BROSH-NISSIMOV, T. *et al.* Central nervous system toxicity following topical skin application of lidocaine. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**,v.60, p. 683-684, 2004.

BUCKEY, M.M.; BENFIELD, P. Eutetic lidocaine/prilocaine cream. A review of the topical anaesthetic/analgesic efficacy of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA). **Drugs**, v. 46, n. 1, p. 126-151, Jul, 1993.

CANOS-RIUS, N. *et al.* Estimation of the effect of acidosis and alkalosis on the anesthetic potency of local anesthetics by biopartitioning micellar chromatography and micellar electrokinetic chromatography. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 40, n. 2, p. 215-223, Feb, 2005.

CANYOS, S.J.; DOBSON, G.P. Protection against ventricular arrhythmias and cardiac death using adenosine and lidocaine during regional ischemia in the vivo rat. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 287, n. 3, p. H1286- H1295, 2004.

CATHLOVE, R.F.H. The influence of CO₂ and pH on local anesthetic action. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 181, p. 298-309, 1972.

CIARLONE, A.E. Alteration of lidocaine- or procaine-induced convulsions by manipulation of brain amines. **J. Dent. Res.**, v. 60, n.2, p. 182-186, Feb, 1981.

_____ ; SMUDSKI, J.W. Lidocaine's influence on brain amines in mice. **J. Dent. Res.**, v. 55, n. 3, p. 465-469, May-Jun, 1976.

COSTA, C.G. *et al.* Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration. **Quintessence Int.**, v. 36, n. 3, p. 197-201, Mar, 2005.

DAUBLANDER, M.; MULLER, R.; LIPP, M.D. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. **Anesth Prog.**, v. 44, n. 4, p. 132-141, 1997.

DE JONG, R.H.; BONIN, J.D. Deaths from local anaesthetic induced convulsions in mice. **Anesth. Analg.**, v. 59, p. 401-405, 1980.

DE LIMA, T.C.; RAE, G.A. Effects of cold-restraint and swim stress on convulsions induced by pentylenetetrazol and electroshock: influence of naloxone pretreatment. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 40, n. 2, p. 297-300, Oct, 1991.

DE TOLEDO, J.C. Lidocaine and seizures. **Ther. Drug Monit.**, v. 22, n. 3, p. 320-322, Jun, 2000.

DEVERS, A.; GALER, B.S. Topical lidocaine patch relieves a variety of conditions an open-label study. **Clin. J. Pain**, v. 16, n. 3, p. 205-208, Sep, 2000.

DONALD, M.J.; DERBYSHIRE, S. Lignocaine toxicity: a complication of local anaesthesia administered in the community. **Emerg. Med. J.**, v. 21, p. 249-250, 2004.

DUQUE, S.; FERNANDEZ, L. delayed-type hypersensitivity to amide local anesthetics. **Allergol Immunopathol (Madr)**, v. 32, n.4, p. 233-234, Jul-Aug, 2004.

EL-QUTOB, D.; MORALES, C.; PELAEZ, A. Allergic reaction caused by articaine. **Allergol Immunopathol (Madr)**, v. 33, n.2, p. 115-116, Mar-Apr, 2005.

ENDO, K. *et al.* Involvement of brain serotonergic function in lidocaine-induced convulsions in mice. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 62, n. 3, p. 325-328, Jul, 1993.

ENDOH, H. *et al.* Prior brain injury protects death from local anaesthetic-induced convulsion. **Brain Research**, v. 767, p. 136-139, 1997.

ENGLESSON, S. Intravenous toxicity – Subjective symptoms and acid-base influences on the toxicity of local anaesthetic agents. **Acta Anaesth. Scand Suppl.**, v. 25, p. 28-33, 1966.

_____ ; The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anaesthetic agents I. **Acta Anaesth. Scand.**, v. 18, p. 79-87, 1974.

_____ ; GREVSTEM, S. The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anaesthetic agents II. **Acta Anaesth. Scand.**, v. 18, p. 88-103, 1974.

_____ ; MATOUSEK, M. Central nervous system effects of local anaesthetic agents. **Br. J. Anaesth.**, v. 47, p. 241-246, 1975.

FELDMAN, H.S.; ARTHUR, G.R.; COVINO, B.G. Comparative systemic toxicity of convulsivant and supraconvulsivant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. **Anesth. Analg.**, v. 69, n. 6, p. 794-801, Dec, 1989.

FINUCANE, B.T. Allergies to local anesthetics – the real truth. **Can. J. Anesth.**, v. 50, n. 9, p. 869-874, 2003.

FUJITA, H. *et al.* A decrease in seizure susceptibility to lidocaine in kindled epileptic rats. **Anesth. Analg.**, v. 90, n. 5, p. 1129-1134, May, 2000.

FUNAO, T. *et al.* The P-glycoprotein inhibitor quinidine decreases the threshold for bupivacaine-induced, but not lidocaine-induced convulsions in rats. **Can. J. Anesth.**, v. 50, n. 8, p. 805-811, 2003.

GALL, H.; KAUFMANN, R.; KALVERAM, C.M. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 97, n. 4, p. 933-937, Apr, 1996.

HAAS, D.A. An update on local anesthetics in dentistry. **J. Can. Dent. Assoc.**, v. 68, n. 9, p. 546-551, 2002.

_____ ; LENNOX, D. Local anesthetic use by dentists in Ontario. **J. Can. Dent. Assoc.**, v. 61, n. 4, p. 297-304, Apr, 1995.

_____ ; _____. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. **J. Can. Dent. Assoc.**, v. 61, n. 4, p. 319-320, 323-326, 329-330, Apr, 1995.

HAMPL, K.F. *et al.* Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. **Anesth. Analg.**, v. 81, n. 6, p. 1148-1153, Dec, 1995.

HAWKINS, J.M.; MOORE, P.A. Local anesthesia: advances in agents and techniques. **Dent Clin. North. Am.**, v. 46, n. 4, p. 719-732, ix, Oct, 2002.

HOMAYOUN, H.; DEHPOUR, A.R. Differential contribution of cholecystokinin receptors to stress-induced modulation of seizure and nociception threshold in mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 78, n. 2, p. 209-215, Jun, 2004.

_____; KHAVANDGAR, S.; DEHPOUR, A.R. The involvement of endogenous opioids and nitric oxideergic pathway in the anticonvulsant effects of foot-shock stress in mice. *Epilepsy Research*, v. 49, p. 131-142, 2002.

HORLOCKER, T.T.; WEDEL, D.J. Local anesthetic toxicity – Does product labeling reflect actual risk? **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 27, n. 6, p. 562-567, 2002.

HUANG, Y.F. *et al.* IV bolus administration of subconvulsive dose of lidocaine to conscious sheep: effects on circulatory function. **Br. J. Anaesth.**, v. 69, n. 4, p. 368-374, Oct, 1992.

IKEDA, M.; DOHI, T.; TSUJIMOTO, A. protection from local anesthetic- induced convulsions by gamma-aminobutyric acid. **Anesthesiology**, v. 56, n. 5, p. 365-368, May, 1982.

_____; _____. Inhibition of gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by local anesthetics. **Anesthesiology**, v. 58, n. 6, p.495-499, Jun, 1983.

JAYAKUMAR, A. R. *et al.* Involvement of nitric oxide and nitric oxide synthase activity in anticonvulsive action. **Brain Res. Bull**, v. 48, n. 4, p. 387, 394, Mar, 1999.

JORFELDT, L. *et al.* The effect of local anaesthetics on the central circulation and respiration in man and dog. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 12, n. 4, p. 153-169, 1968.

_____ *et al.* Lung uptake of lidocaine in healthy volunteers. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 23, p. 567-574, 1979.

KIETZMANN, D. *et al.* Transpulmonary disposition on prilocaine, mepivacaine, and bupivacaine in humans in the course of epidural anaesthesia. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 39, n. 7, p. 885-890, Oct, 1995.

KIM, J.T. *et al.* Continuous mixed venous oxygen saturation, not mean blood pressure, is associated with early bupivacaine cardiotoxicity in dogs. **Can. J. Anesth.**, v. 50, n. 4, p. 376-381, 2003.

KNUDSEN, K. *et al.* Central nervous and cardiovascular effects of iv infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. **Br. J. Anaesth.**, v. 78, n. 5, p. 507-514, May, 1997.

KURIOKA, S.; KIMURA, Y.; MATSUDA, M. Effects of sodium and bicarbonate ions on gamma-aminobutyric acid receptor binding in synapti membranes of rat brain. **J. Neurochem.**, v. 37, n. 2, p. 418-421, Aug, 1981.

KURT, M. *et al.* The role of nitreergic system in lidocaine-induced convulsion in the mouse. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 85, p. 92-94, 2001.

LASON, W. Neurochemical and pharmacological aspects of cocaine-induced seizures. **Pol. J of Pharmacol.**, v. 53, p. 57-60, 2001.

LAURIKAINEN, E. *et al.* Penetration of lidocaine and its active desethylated metabolite into cerebrospinal fluid in man. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 25, n. 5, p. 639-641, 1983.

LEUSCHNER, J.; LEBLANC, D. Studies on the toxicological profile of the local anaesthetic articaine. **Arzneimittelforschung**, v. 49, n. 2, p. 126-132, Feb, 1999.

LIU, P.L. *et al.* Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. **Anesth. Analg.**, v. 62, n. 4, p. 375-379, Apr, 1983.

MACCOLL, S.; YOUNG, E.R. An allergic reaction following injection of local anesthetic: a case report. **J. Can. Dent Assoc.**, v. 55, n. 12, p. 981-984, Dec, 1989.

MALAMED, S.F. Local anesthetics: dentistry's most important drugs. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 125, n. 12, p. 1571-1576, Dec, 1994.

_____; GAGNON, S.; LEBLANC, D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 131, n. 5, p. 635-642, May, 2000.

_____; _____. A comparison between articaine HCl and lidocaine HCl in pediatric dental patients. **Pediatr. Dent.**, v. 22, n. 4, p. 307-311, Jul-Aug, 2000.

_____; _____. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 132, n. 2, p. 177-185, Feb, 2001.

MALANIN, K.; KALIMO, K. Hipersensivity to the local anesthetic articaine hydrochloride. **Anesth. Prog.**, v. 42, n. 3-4, p. 144-145, 1995.

MATHER, L.E.; COPELAND, S.E.; LADD, L.A. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. **Reg. Anesth. Pain Med.**, v. 30, n. 6, p. 553-566, Nov-Dec, 2005.

MAZOIT, J.X.; DALENS, B.J. Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. **Clin Pharmacokinet**, v. 43, n. 1, p. 17-32, 2004.

McFARLANE, C. *et al.* Glutamatergic antagonism: effects on lidocaine-induced seizures in the rat. **Anesth. Analg.**, v. 79, n. 4, p. 701-705, Oct, 1994.

McLURE, H.A.; RUBIN, A.P. Review of local anaesthetic agents. **Minerva Anesthesiol.**, v. 71, p. 59-74, 2005.

MEYER, J.S.; WALTZ, A.G. Arterial oxygen saturation and alveolar carbon dioxide during electroencephalography. **Arch. Neurol.**, v. 2, p. 644-656, 1960.

MOORTY, S.S. *et al.* Apnea and seizures following retrobulbar local anesthetic injection. **J. Clin. Anesth.**, v. 15, p. 267-270, Jun, 2003.

MÜLLER, M. *et al.* Grand mal convulsion and plasma concentrations after intravascular injection of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade. **Br. J. Anaesth.**, v. 87, n. 5, p. 784-787, 2001.

MUNSUN, E.S.; GUTNICK, M.J.; WAGMAN, I.H. Local anesthetic drug-induced seizures in rhesus monkeys. **Anesth and Analg.**, v. 49, n. 6, p. 986-997, Nov-Dec, 1970.

MYERS, R.R. HECKMAN, H.M. Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine. **Anesthesiology**, v. 71, n. 5, p. 757-762, Nov, 1989.

NUSSTEIN, J. *et al.* Comparison of injection pain, heart rate increase, and postinjection pain of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. **Anesth. Prog.**, v. 51, n. 4, p. 126-133, 2004.

OERTEL, R.; BERNDT, A.; KIRCH, W. Saturable in vitro metabolism of articaine by serum esterases. Does it contribute to the persistence of local anesthetic effect? **Reg. Anesth.**, v. 21, n. 6, p. 576-581, Nov-Dec, 1996.

_____; RAHN, R.; KIRCH, W. Clinical pharmacokinetics of articaine. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 33, n. 6, p. 417-425, Dec, 1997.

OLIVEIRA, N.E. **Efeitos da ropivacaína (NAROPIN®) após a anestesia pterigomandibular em humanos.** 2003.70f. Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2003.

PARDRIDGE, W.M.; SAKIYAMA, R.; FIERER, G. Blood-brain barrier transport and brain sequestration of propranolol and lidocaine. **Am. J. Physiol.**, v. 247, n. 3 Pt 2, p. R582-588, Sep, 1984.

PARISH, R.C.; MOORE, R.T.; GOTZ, V.P. Seizures following oral lidocaine for esophageal anesthesia. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, v. 19, n. 3, p. 199-201, Mar, 1985.

PAVON, A.; ANADON SENAC, P. Neurotoxicity of intrathecal lidocaine. **Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.**, v. 48, n. 7, p. 326-336, Aug-Sep, 2001.

PFEIFER, H.J.; GREENBLATT, D.J.; KOCH-WESER, J. Clinical use and toxicity of intravenous lidocaine. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. **Am. Heart. J.**, v. 92, n. 2, p. 168-173, Aug, 1976.

PIPA-VALLEJO, A.; GARCIA-POLA-VALLEJO, M.J. Local anaesthetics in Dentistry. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, v. 9, p. 438-443, 2004.

POLLMANN, L. Circadian changes in the duration of local anaesthesia. **Int. J. Oral Surg.**, v. 11, n. 1, p. 36-39, Feb, 1982.

PORTER, J.M. *et al.* Effects of respiratory and metabolic pH changes and hypoxia on ropivacaine-induced cardiotoxicity in dogs. **Br. Journ. Anaesth.**, v. 84, n. 1, p. 92-94, 2000.

REGATIERI, F.L.F. Intoxicação por anestésicos locais. **Anestesiologia**. Disponível em: <http://www.anestesiologia.com.br/artigos.php?itm=57. htm>. Acesso em: 15/04/2005.

REIZ, S.; NATH, S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. **British Journal of Anaesthesia**, v. 58, p. 736-746, 1986.

RESAR, L.M.; HELFAER, M.A. Recurrent seizures in a neonate after lidocaine administration. **J. Perinatol.**, v. 18, n. 3, p. 193-195, May-Jun, 1998.

RINCON, E. *et al.* CNS toxicity after topical application of EMLA cream on a toddler with molluscum contagiosum. **Pediatric Emerg. Care**, v. 16, n. 4, p. 252-254, Aug, 2000.

RITCHIE, J.M.; RITCHIE, B.; GREENGARD, P. The active structure of local anesthetics. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 150, n. 1, 152-159, 1965.

RUETSCH, Y.A.; BONI, T.; BORGEAT, A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v 1, n. 3, p. 175-182, 2001.

RUTTEN, A.J. *et al.* Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in sheep. **Anesth. Analg.**, v. 69, n. 3, p. 291-299, Sep, 1989.

RYAN, C.A.; ROBERTSON, M.; COE, J.Y. Seizures due to lidocaine toxicity in a child during cardiac catheterization. **Pediatric Cardiol.**, v. 14, n. 2, p. 116-118, Mar, 1993.

SAGE, D.J. *et al.* Influence of lidocaine and bupivacaine on isolated guinea pig atria in the presence of acidosis and hypoxia. **Anesth. Analg.**, v. 63, n. 1, p. 1-7, Jan, 1984.

SARANTEAS, T. *et al.* Effect of various stress models on lidocaine pharmacokinetic properties in the mandible after masseter injection. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 62, n. 7, p. 858-862, July, 2004.

SATAS, S. *et al.* Lidocaine pharmacokinetics and toxicity in newborn pigs. **Anesth. Analg.**, v. 85, n. 2, p. 306-312, Aug, 1997.

SATO, T. *et al.* Changes in seizure susceptibility to local anesthetics by repeated administration of cocaine and nomifensine but not GBR 12935: possible involvement of noradrenergic system. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 83, p. 265-268, 2000.

SAWAKI, K. *et al.* Effects of anticonvulsivants on local anaesthetic-induced neurotoxicity in rats. **Pharmacol. Toxicol.**, v. 86, n. 2, p. 59-62, Feb, 2000.

SCHURR, A. *et al.* Lidocaine depress synaptic activity in the rat hippocampal slice. **Anesthesiology**, v. 64, n. 4, p. 501-503, Apr, 1986.

SCHWARTZ, R.D. *et al.* Acute stress enhances the activity of the GABA receptor-gated chloride ion channel in brain. **Brain Res.**, v. 411, n. 1, p. 151-155, May, 1987.

SCOTT, D.B. Evaluation of the toxicity of local anaesthetic agents in man. **Br. J. Anaesth.**, v. 47, n. 1, p. 56-61, 1975.

_____; Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system. **Br. J. Anaesth.**, v. 58, p. 732-735, 1986.

SETNIKAR, I. Ionization of bases with limited solubility. Investigation of substances with local anesthetic activity. **J. Pharm. Sci.**, v. 55, n. 11, p. 1190-1195, Nov 1966.

SHAVIT, Y.; CALDECOTT-HAZARD, S.; LIEBESKIND, J.C. Activating endogenous opioid systems by electroconvulsive shock on footshock stress inhibits recurrent kindled seizures in rats. **Brain Res.**, v. 305, n. 2, p. 203-207, July, 1984.

SIMON, M.A. *et al.* Comparison of the effects and disposition kinetics of articaine and lidocaine in 20 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. **Pharm. Word Sci.**, v. 20, n. 2, p. 88-92, Apr, 1998.

_____; *et al.* Similar motor block effects with different disposition kinetics between lidocaine and (+ or -) articaine block during day case surgery. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 37, n. 12, p. 598-607, Dec, 1999.

SIMONETTI, M.P.B. Ropivacaína: Estado atual e perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 45, n. 2, p. 131-140, 1995.

TANAKA, K. YAMASAKI, M. Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. **Nature**, v. 209, n. 19, p. 207-208, Jan 8, 1966.

TETZLAFF, J.E. The pharmacology of local anesthetics. **Anesthesiol. Clin. North America**, v. 18, n. 2, p. 217-233, Jun, 2000.

TOFOLI, G.R. *et al.* Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1:100,000 vor 1:200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. **Anesth. Prog.**, v. 50, n. 4, p. 164-168, 2003.

TSAI, P.S. *et al.* Lidocaine concentrations in plasma and cerebrospinal fluid after systemic bolus administration in humans. **Anesth. Analg.**, v. 87, n. 3, p. 601-604, Sep, 1998.

TUCKER, G.T. Plasma binding and desposition of local anesthetics. **Int. Anesthesiol. Clin.**, v. 13, n. 4, p. 33-59, Winter, 1975.

VAHATALO, K.; ANTILA, H.; LEHTINEN, R. Articaine and lidocaine for maxillary infiltration anesthesia. **Anesth. Prog.**, v. 40, n. 4, p. 114-116, 1993.

VREE, T.B. *et al.* Regional metabolism of articaine in 10 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 44, n. 1, p. 29-34, July, 1997.

WINN, H.R.; RUBIO, R.; BERNE, R.M. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 241, n. 2, p. H235-H242, Aug, 1981.

YILDIZDAS, D. *et al.* Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit. **Arch. Dis. Child**, v. 89, p. 176-180, 2004.

YOKOYAMA, M.; HIRAKAWA, M.; GOTO, H. Effect of vasoconstrictive agents added to lidocaine on intravenous lidocaine-induced-convulsions in rats. **Anesthesiology**, v. 82, n. 2, p. 574-580, Feb, 1995.

YOSHIMURA, Y. *et al.* Changes in convulsion susceptibility of lidocaine by alteration of brain catecholaminergic functions. **Jpn. J. Pharmacol.**, v. 56, n. 1, p. 85-91, May, 1991.

ZOLKOWSKA, D. *et al.* Interaction between local anesthetics and centrally acting antihypertensive drugs. **Ann Univ. Mariae Curie Sklodowska [Med]**, v. 57, n. 1, p. 569-573, 2002.

ZUBERI, B.F. *et al.* Lidocaine toxicity in a student undergoing upper gastrointestinal endoscopy. **Gut**, v. 46, p. 435, 2000.