



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

ALISSON SANTOS DE SOUZA  
ELINIETE DE JESUS FIDELIS

**ANÁLISE ELETROENCEFALOGRÁFICA E COMPORTAMENTAL DA  
CONVULSÃO PROVOCADA POR LIDOCAÍNA, UM ANESTÉSICO LOCAL**

BELÉM-PA  
2019

ALISSON SANTOS DE SOUZA  
ELINIETE DE JESUS FIDELIS

**ANÁLISE ELETROENCEFALOGRÁFICA E COMPORTAMENTAL DA  
CONVULSÃO PROVOCADA POR LIDOCAÍNA, UM ANESTÉSICO LOCAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de  
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará para  
obtenção de grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Moisés Hamoy

BELÉM  
2019

ALISSON SANTOS DE SOUZA  
ELINIETE DE JESUS FIDELIS

**ANÁLISE ELETROENCEFALOGRÁFICA E COMPORTAMENTAL DA  
CONVULSÃO PROVOCADA POR LIDOCAÍNA, UM ANESTÉSICO LOCAL**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Moisés Hamoy  
Universidade Federal do Pará – UFPA  
Orientador

---

Profa. Dra. Vanessa Joia de Mello  
Universidade Federal do Pará - UFPA  
Examinadora Interna

---

Profa. Msc. Rômulo Augusto Feio Farias  
Universidade Federal do Pará - UFPA  
Examinador Interno

---

Profa. Dra. Márcia Cristina Freitas da Silva  
Universidade Federal do Pará - UFPA  
Examinador Interno

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois sem ele eu não teria forças para essa longa jornada. Ao meu pai Adailton e a minha mãe Albertina, por segurarem minha mão até aqui. Aos meus irmãos, a todos os familiares e também às amigas Bruna e Eliniete por me incentivarem das mais variadas formas na realização de meus sonhos.

(Alisson Santos de Souza)

Dedico este trabalho ao meu esposo Sebastião Medina Batista, às minhas filhas Bruna Fidelis, Virna e Elma Vitória. Aos meus pais Lauro Fidelis e Eduarda de Jesus. E aos irmãos e irmãs vocês terão sempre um lugar especial na minha vida. Amo todos vocês!

(Eliniete de Jesus Fidelis)

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal do Pará, em especial a todos os profissionais da instituição.

Ao Prof. Dr. Moises Hamoy, nosso orientador, pelo tempo gasto e dedicação com este trabalho, pois acreditamos que não teria sido possível de ser realizado sem a sua ajuda.

Às nossas famílias, pelo apoio em todas as etapas das nossas vidas, principalmente nesta etapa de formação acadêmica.

Aos nossos colegas de faculdade, que são tantos, mas todos merecem um agradecimento especial, pois todos tiveram uma grande parcela de importância durante esta jornada.

## RESUMO

Os anestésicos locais foram descobertos em 1860, extraindo cocaína das folhas de *Erythroxylon coca*. A lidocaína foi sintetizada por Löfgren, em 1943 dando início ao uso dos anestésicos locais do tipo amida. Atuam sobre a membrana celular e bloqueiam reversivelmente a condução nervosa. Se uma grande quantidade de anestésico local atingir a corrente sanguínea, complicações relacionadas à dose serão perceptíveis tanto no sistema nervoso central, quanto no coração, a agitação pode ser o primeiro sinal de intoxicação, pois a ação é mais rápida sobre os neurônios inibitórios, causando convulsão de acordo com a concentração plasmática. Os parâmetros comportamentais, encefalográficos e eletromiográficos da convulsão induzida pela dose tóxica de lidocaína e a resposta aos anticonvulsivantes foram analisados. Foi realizado um estudo experimental em 27 ratos wistar adultos de 200 a 290g tratados com 20mg/kg de lidocaína por via intraperitoneal. Após a administração da lidocaína, as alterações comportamentais dos animais e a evolução da crise convulsiva foram observados por 60 minutos. As alterações nos traçados eletroencefalográficos apresentaram traçados com variações de amplitude que caracterizou quadro convulsivo e da atuação das drogas no controle das convulsões. No que diz respeito às drogas anticonvulsivantes, o diazepam foi a drogas mais eficiente no controle das convulsões. O fenobarbital não controlou de forma adequada a convulsão, porém diminuiu a frequência de repetição do fenômeno. A fenitoína foi a que teve menor efeito no controle dos disparos no traçado eletroencefalográfico das convulsões provocadas por doses tóxicas de lidocaína.

**Palavras-Chave:** Lidocaína. Toxicidade. Convulsão.

## ABSTRACT

Local anesthetics were discovered in 1860, by the extraction of cocaine from *Erythroxylon coca* leaves. Lidocaine was synthesized by Löfgren in 1943, giving rise to the use of amide-type local anesthetics. They act on cell membranes and reversibly block nerve conduction. If a large amount of local anesthetic reaches the bloodstream, dose-related complications will be noticeable both in the central nervous system and in the heart. Agitation may be the first sign of intoxication, since anesthetics act first upon inhibitory neurons, possibly leading to seizure depending on plasma concentration. The behavioral, encephalographic and electromyographic parameters of seizure induced by toxic doses of lidocaine and the response to anticonvulsants were analyzed in this research. An experimental study was conducted in 27 adult Wistar rats weighing 200 to 290g treated with 20mg/kg lidocaine intraperitoneally. After lidocaine administration, behavioral changes and the evolution of convulsive crisis were observed for 60 minutes. Changes in the electroencephalographic records presented activity with variations of amplitude that characterized the convulsive event and performance of the drugs upon crisis control. With regard to the anticonvulsant drugs, diazepam was the most effective drug in controlling seizures. Phenobarbital did not adequately control convulsions, but decreased repetition frequency of the phenomenon. Phenytoin had the least effect on peak control in the electroencephalographic record of seizures caused by toxic doses of lidocaine.

**Keywords:** Lidocaine. Toxicity. Seizure.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Fórmulas de anestésicos locais. Dentre eles os classificados como ésteres (cocaína, tetracaína e benzocaína) e os classificados como amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína e ropivacaína) dependendo da região de ligação. A molécula consiste em um grupo lipofílico (anel benzeno, em preto), uma região de ligação (em alaranjado), e um grupo hidrofílico (amina, em vermelho) ..... 15
- Figura 2 – Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos. Controle em estado basal do cérebro do rato (A), Atividade eletroencefalográfica alterada pelo pentilenotetrazol (B), registro eletroencefalográfico obtido após administração de dose de lidocaina (C) (registros de 30 minutos).. ..... 36
- Figura 3 – Gráfico de distribuição de potência espectral indicando as amplitudes para as frequências (A), gráfico indica a potência linear observada durante o registro eeg (B) (n=9). 37
- Figura 4 – Demonstrativos dos traçados eletrocorticográficos após a utilização de drogas no controle do quadro convulsivo provocado pela lidocaína. Registro observado após controle das convulsões com diazepam (BDZ) (A), Registro observado após controle das convulsões com fenobarbital (PBT) (B), registro do controle das convulsões com fenitoína (PHT) (C).. 38
- Figura 5 – Gráfico indica a potência linear observada durante os registros após a indução da convulsão com lidocaína seguida de utilização de drogas anticonvulsivantes (n=9)..... 39
- Figura 6 – Demonstrativos dos traçados eletromiográfico das contrações induzidas pelo quadro convulsivo após a aplicação de dose tóxica de lidocaína e utilização de drogas anticonvulsivantes. Eletromiograma das contrações musculares durante quadro convulsivo (A), Controle das contrações musculares com diazepam (B), controle das contrações musculares do estado convulsivo com fenobarbital (C) e controle das convulsões do estado convulsivo com fenitoína (D). ..... 40
- Figura 7 – Gráfico de distribuição de potencia em escala linear observado durante o registro EMG (n=9). ..... 41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização comportamental do quadro convulsivo provocado pela intoxicação por anestésico local (lidocaína 60mg/kg) de acordo com a ordem do aparecimento do comportamento. Tempo em segundos. ....	35
---	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BDZ	Benzodiazepínico
EEG	Eletroencefalograma
ELT	Epilepsia do lobo temporal
EMG	Eletromiograma
GABA	Ácido Gama-aminobutírico
I.P	Intra-peritoneal
MG	Miligrama
PBT	Fenobarbital
PHT	Fenitoína
SNC	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
2.1	Anestésicos Locais.....	14
2.1.1	Histórico .....	14
2.1.2	Farmacologia .....	14
2.1.3	Vias de Administração.....	15
2.1.4	Absorção e distribuição .....	17
2.1.5	Farmacodinâmica.....	17
2.1.6	Lidocaína .....	18
2.1.7	Toxicidade .....	19
2.1.8	Implicações clínicas.....	21
<b>2.2</b>	<b>Eletroencefalograma.....</b>	<b>22</b>
<b>2.3</b>	<b>Eletromiografia .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>Convulsão .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5</b>	<b>Modelos de Eplepsia .....</b>	<b>23</b>
2.5.1	Pentilenotetrazol .....	23
2.5.2	Modelo de Pilocarpina .....	24
2.5.3	Modelo de Cunaniol e Acetato de Cunaniol.....	24
<b>2.6</b>	<b>Benzodiazepínicos .....</b>	<b>25</b>
2.6.1	Histórico .....	25
2.6.2	Diazepam .....	26
2.6.3	Mecanismos de ação .....	26
2.6.4	Farmacocinética .....	26
2.6.5	Efeitos adversos .....	25
<b>2.7</b>	<b>Barbitúricos.....</b>	<b>27</b>
2.7.1	Fenobarbital .....	27
2.7.1.1	Histórico .....	27

2.7.1.2	Farmacocinética e Farmacodinâmica .....	28
2.7.1.3	Mecanismos de ação .....	28
2.7.1.4	Toxicidade .....	28
<b>2.8</b>	<b>Fenitoína .....</b>	<b>29</b>
2.8.1	Histórico .....	29
2.8.2	Mecanismos de ação .....	29
2.8.3	Farmacocinética .....	30
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1</b>	<b>Tipo de estudo .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2</b>	<b>Ambiente da Pesquisa (Local) .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3</b>	<b>População e Amostra .....</b>	<b>32</b>
<b>3.4</b>	<b>A droga .....</b>	<b>32</b>
<b>3.5</b>	<b>Coleta de dados .....</b>	<b>33</b>
3.5.1	Dados comportamentais.....	33
3.5.2	Dados Eletrocefalográficos.....	33
3.5.3	Dados Eletromiográficos .....	33
<b>3.6</b>	<b>Análise e representação e dados .....</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1</b>	<b>Análise Comportamental das Convulsões causadas pela Intoxicação por Lidocaína .....</b>	<b>42</b>
<b>5.2</b>	<b>Caracterização dos registros Eletrocortigráficos de animais em convulsão .....</b>	<b>43</b>
<b>5.3</b>	<b>Avaliação das ações de drogas no controle das convulsões após aplicações de doses tóxicas de Lidocaína por via intraperitoneal .....</b>	<b>44</b>
<b>5.4</b>	<b>Caracterização dos registros Eletromiográficos de animais em convulsão.....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
	<b>ANEXO A – folha de aprovação do Comitê de Ética.....</b>	<b>52</b>
	<b>.....APÊNDICE A - ARTIGO</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais foram descobertos em 1860, quando Nieman extraiu cocaína das folhas de *Erythroxylon coca*, sendo utilizada pela primeira vez em 1884 para realizar anestesia tópica do olho. Em 1943, a lidocaína, derivada do ácido dietil-aminoacético, foi sintetizada por Löfgren, dando início ao uso dos anestésicos locais do tipo amida, os quais são tidos como relativamente isentos de reações alérgicas (CARVALHO,1994).

Os anestésicos são substâncias que atuam sobre a membrana celular e bloqueiam reversivelmente a condução nervosa, sendo possível a completa recuperação. Normalmente, a membrana plasmática é totalmente permeável ao potássio e quase impermeável ao sódio, pois o potencial de repouso das células depende disso. O mecanismo de ação dos anestésicos locais consiste em interromper a condução do estímulo nervoso bloqueando a condutância dos canais de sódio e, dessa forma, impedindo o surgimento do potencial de ação. Tal ligação dos fármacos aos canais de sódio depende da conformação do canal (CARVALHO, 1994).

Os efeitos clínicos dos anestésicos locais variam de acordo com a estrutura química do fármaco, sendo estabelecidas três partes principais na estrutura geral: o radical aromático, a cadeia intermediária e o grupo amina. O primeiro é a porção lipossolúvel da droga, responsável pela penetração no nervo, o segundo é considerado o esqueleto da molécula, é responsável pela potência e toxicidade do fármaco. Já o terceiro é a porção ionizável da molécula, fato que possibilita a manipulação (CARVALHO, 1994).

Em relação à toxicidade, afirma-se que as principais membranas são as do sistema nervoso central e do coração, ao passo que deve-se levar em consideração o fato de quanto maior a potência, maior a toxicidade do anestésico local, posto que a sensibilidade do Sistema Nervoso Central (SNC) é maior que a do Sistema Cardiovascular.

Existem importantes sinais clínicos para diagnóstico de intoxicação, tais como: zumbidos, distúrbios visuais, abalos musculares, convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. A fisiopatologia da intoxicação envolve o predomínio da atividade excitatória com grande consumo de oxigênio e consequente acidose (AMARAL, 2011).

Pontua-se que, caso uma grande quantidade de anestésico local atingir a corrente sanguínea, complicações relacionadas à dose serão perceptíveis tanto no sistema nervoso central quanto no coração. A lidocaína é menos tóxica que fármacos, a frisar a bupivacaína, pois o primeiro fármaco citado não conta com a ação fast in slow out. Tal ação consiste, segundo Cavalcante, 2001, na capacidade do fármaco de deixar incompletamente o canal de

sódio cardíaco, pois a bupivacaína se liga ao canal de sódio cardíaco aberto de uma forma rápida e intensa com sua saída lenta, produzindo um acúmulo desta no coração. De acordo com a concentração plasmática do fármaco é possível obter efeitos locais, tais como os seguintes: zumbidos, formigamentos de lábio e língua, distúrbios visuais, abalos musculares, agitação, convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. A agitação pode ser o primeiro sinal de intoxicação, tendo em vista que a ação é mais rápida sobre os neurônios inibitórios (JUNIOR et al.,2001).

Como mecanismo para evitar a intoxicação, destaca-se o uso de vasoconstritores além do uso de técnicas que prezam por evitar a ampla distribuição do fármaco. O tratamento da intoxicação utiliza mecanismos que permitem eliminar o anestésico local do sítio de ação, fornecer suporte cardiovascular, manter oxigenação adequada e, em quadros convulsivos, usar fármacos de ação anticonvulsivantes (AMARAL,2011).

Diante do contexto apresentado, o presente estudo indaga como problema se: a convulsão por intoxicação de lidocaína obedece algum padrão comportamental, encefalográfico e se o controle da convulsão respondia aos benzodiazepínicos. O qual conjectura as hipóteses que: as convulsões podem ser classificadas de acordo com apresentação plasmática do anestésico nos animais, e, além disso, a intoxicação causa alterações nos traçados eletroencefalograma no córtex motor dos animais e atividade muscular por meio da eletromiografia, a resposta dos anticonvulsivantes benzodiazepínicos na intoxicação diminuindo a resposta neuronal da intoxicação inibindo desencadeamento de padrões convulsivos.

Este estudo tem como objetivo geral estabelecer os parâmetros comportamentais e encefalográficos da convulsão induzida pela dose tóxica de lidocaína e a resposta aos anticonvulsivantes benzodiazepínicos em ratos. E como objetivos específicos: analisar o padrão comportamental da convulsão provocada pela intoxicação por lidocaína, analisar as características do traçado eletroencefalograma e atividade da musculatura durante a manifestação convulsiva e verificar a resposta da convulsão induzida por lidocaína aos anticonvulsivantes.

Na presente pesquisa utilizou-se como procedimento método experimental. Ressalta-se que este estudo se justifica pela existência de evidências claras de correlação entre intoxicação por anestésicos locais e padrões convulsivos específicos, posto que é escassa a padronização eletroencefalográficas e informações a respeito desses padrões convulsivos, no cenário nacional e internacional.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

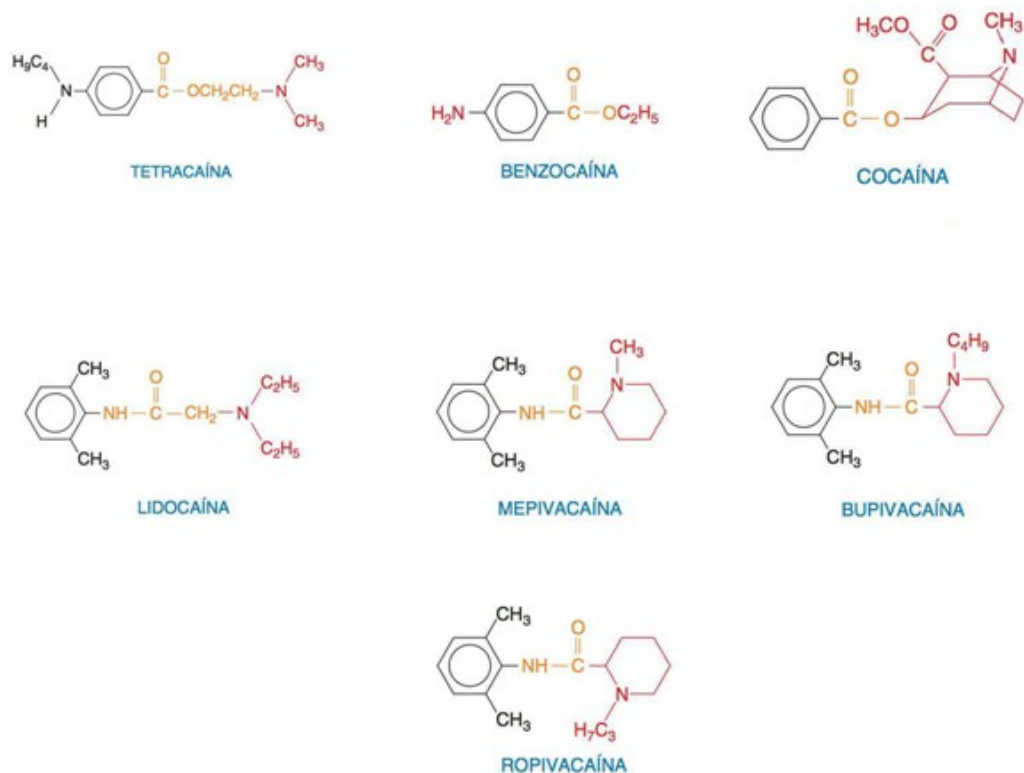
### 2.1 Anestésicos locais

#### 2.1.1 Histórico

As propriedades do primeiro anestésico local derivado da cocaína presente em grande quantidade nas folhas do arbusto coca, a *Erythroxylon coca*, foram descobertas casualmente no final do século XIX. Há séculos os nativos dos Andes mastigavam um extrato alcalino dessas folhas por suas ações estimulantes e eufóricas. A cocaína foi isolada pela primeira vez por Albert Niemann, em 1860. Por outro lado, Sigmund Freud estudou as ações fisiológicas da cocaína e Carl Koller introduziu essa droga na prática clínica no ano de 1884 como um anestésico tópico para cirurgia oftalmológica. Por sua vez, Halstead popularizou sua aplicação na infiltração e anestesia por bloqueio da condução. A cocaína é um éster do ácido benzóico e do álcool complexo 2-carbometoxi-3-hidroxitropano. Em vista da sua toxicidade e das suas propriedades aditivas, a busca por substitutos sintéticos da cocaína começou em 1892 com o trabalho de Einhorn e colaboradores resultando na síntese da procaína, que se tornou o protótipo dos anestésicos locais por quase meio século (GOODMAN,2012). Anestésicos locais mais modernos são drogas mais seguras do que seus antecessores, contudo os riscos ainda existem.

#### 2.1.2 Farmacologia

A molécula do 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 (McLURE; RUBIN, 2005). A cadeia intermediária pode apresentar uma ligação éter ou cetona (PIPA-VALLEJO; GARCIA-POLA-VALLEJO, 2004). Os anestésicos locais podem ser classificados como ésteres ou amidas conforme exemplificado (figura 1). 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).



**Figura 1:** Fórmulas de anestésicos locais. Dentre eles os classificados com ésteres (cocaína, tetracaína e benzocaína) e os classificados como amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína e ropivacaína) dependendo da região de ligação. A molécula consiste em um grupo lipofílico (anel benzeno, em preto), uma região de ligação (em alaranjado), e um grupo hidrofílico (amina, em vermelho).

Fonte: GOODMAN (2012).

Os anestésicos locais se ligam às proteínas plasmáticas (albumina, glicoproteína ácida  $\alpha 1$ ) e às proteínas teciduais (MAZOIT; DALENS, 2004). Essa ligação determina a duração de ação do anestésico local. Quanto maior a sua capacidade de ligação protéica, maior será a sua duração (TUCKER, 1975). Situações de trauma, inflamação crônica e câncer podem aumentar a ligação e em grávidas, recém-nascidos e em mulheres que usam anticoncepcionais, há uma diminuição da ligação às proteínas (McLURE; RUBIN, 2005).

### 2.1.3 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 e bloqueio espinhal) conforme orientação clínica (FURTADO, 2006).

As técnicas de bloqueio são realizadas por intermédio de bloqueio periférico, anestesia regional das extremidades e tronco, sendo uma alternativa valiosa à anestesia geral

em muitas situações, fato que minimiza os efeitos colaterais, estresse cirúrgico e complicações. Tendo vantagem em procedimentos ambulatoriais (JUNIOR et al., 2001).

E dentre as técnicas para administração de anestésicos locais, destacam-se como mais propensas à intoxicação como intercorrências, aquelas nas quais os fármacos são injetados diretamente no espaço intravenoso tanto de forma proposital quanto inadvertida ou quando há superdosagem. (AMARAL, 2011).

Primeiramente, antes de introduzir o debate acerca das técnicas de bloqueio, é necessário conhecer as técnicas de localização dos nervos, dentre as quais se situam a técnica de localização às cegas ou por parestesia, por eletroestimulação e por ultrassonografia (AMARAL, 2011).

Na primeira técnica citada são utilizadas agulhas hipodérmicas, preferencialmente de bisel curto, orientadas para a localização usual do plexo braquial e dos nervos periféricos em diferentes pontos. Por conseguinte, deve-se perceber a sensação tátil da perfuração da fáscia que envolve o feixe vasculonervoso nos locais onde encontram-se presentes, ou identificar o local que desencadeia parestesia. Na técnica as cegas, são necessários maiores volumes de solução anestésica, pois não é possível deduzir a distância entre o ponto da injeção e o nervo interessado. Pontua-se que punções vasculares inadvertidas e injeções intraneurais são mais comuns com essa abordagem que comparação a outras técnicas (AMARAL, 2011).

A técnica que utiliza a eletroestimulação consiste na identificação dos nervos por meio da observação da resposta motora provocada pela estimulação elétrica. Emprega-se um gerador de corrente elétrica que precisa estar conectado a uma agulha. A técnica consiste em: escolher a via de abordagem (interescalenica, supraclavicular, infraclavicular, axilar ou nervos isolados na região do cotovelo). Além disso, deve-se conectar a agulha ao gerador e acoplar o fio-terra e a seringa com solução de anestésico local, realizar antisepsia da pele, anestésiar a pele com agulha 13 x 4,5, penetrar a pele com a agulha de eletroestimulação e ligar o gerador com frequência de 1 a 2 Hz e intensidade de 1 mA. Ao obter a resposta motora, reduzir progressivamente a intensidade de corrente elétrica. A corrente limiar de ativação para nervos motores situa-se na faixa de 0,2 a 0,5 mA (AMARAL, 2011).

Dentre as vantagens desta técnica, destacam-se a seguintes: menor incidência de falha, administração de menor volume de anestésico, menor probabilidade de intoxicação por anestésicos locais, possibilidade de redução de custos hospitalares (AMARAL, 2011).

No que tange a técnica de utilização da ultrassonografia salienta-se que a mesma vem, progressivamente, ganhando espaço em razão de diversas vantagens, tais como: a redução significativa da possibilidade de complicações, pois possibilita visão direta dos

nervos e das estruturas adjacentes, a visão direta e indireta da dispersão do anestésico local, a redução da dose de anestésico local, a diminuição da latência e aumento na duração dos bloqueios, a melhora qualitativa dos bloqueios de nervos periféricos, a possibilidade de nova passagem de cateter para analgesia, caso tenha eventualmente se deslocado no período pós-operatório. A quantidade de anestésico local impede a despolarização do nervo, impossibilitando a utilização da técnica de eletroestimulação para essa finalidade. (AMARAL, 2011)

Dentre as vias mais comuns de abordagem para instilação de anestésicos gerais destacam-se: via interescalênica, via supraclavicular, via infraclavicular, via axilar, bloqueios de nervos isolados, anestesia venosa regional, cutâneo lateral da coxa, nervo femoral, nervo obturatório, bloqueio do nervo isquiático, bloqueio do nervo safeno, bloqueio do nervo sural, bloqueio do nervo fibular comum. (AMARAL, 2011)

No que tange a intoxicação por anestésicos locais, destacam-se como propensas à intercorrências, as técnicas de infusão intravascular, a frisar a anestesia venosa regional. Esta última consta no preenchimento venoso de extremidades com anestésico local após a exsanguinação do mesmo.

Além disso, é indicada para procedimentos cirúrgicos de curta duração (até 60 minutos), devido ao tempo de isquemia. É considerada melhor para intervenções sobre partes moles em relação a estruturas ósseas, tendo em vista a inexistência de analgesia pós-operatória (AMARAL, 2011).

A técnica propriamente dita consiste em realizar monitoração, acesso venoso e, se necessário, sedação no membro superior contrário ao que será operado. Em seguida, posiciona-se o garrote pneumático de dupla câmara, realiza-se a punção de veia distal do dorso da mão com cateter de fino calibre, deve-se lavar o cateter com solução fisiológica para verificar se não há extravasamento do injetado, o que pode ocorrer com veias muito finas, cuja punção foi trabalhosa, e manter o cateter permeável. Na sequência, é necessário ocluir o canhão do cateter com tampa protetora, fixar o cateter a pele com adesivo, elevar o membro superior por 3 minutos, aproximadamente, passar faixa elástica desde a ponta dos dedos até o terço distal ou proximal do braço, dependendo do sítio operatório, insuflar a câmara proximal do garrote pneumático com pressão 100 mmHg acima da PA sistólica, injetar o anestésico (20 ml de lidocaína a 1% para garrote final posicionado no antebraço e 30 ml de lidocaína a 1% para garrote final posicionado no braço, aguardar de 3 a 5 minutos, insuflar a câmara distal do garrote pneumático e desinflar a proximal (AMARAL, 2011).

Ressalta-se que é descrita a possibilidade de retirada do garrote após 15 a 20 minutos da injeção do anestésico local. Em razão do desconforto provocado pela liberação da lidocaína para a corrente sanguínea, é preferível aguardar 60 minutos para a soltura do garrote. Com esse tempo de espera, é possível fazer a retirada de uma só vez. É importante que alguma técnica de analgesia seja realizada antes da retirada do garrote (AMARAL, 2011).

#### 2.1.4 Absorção e distribuição

Após a administração dos anestésicos locais, uma fração da quantidade administrada é absorvida para o sangue. Enquanto a absorção sistêmica destes fármacos é modificada por diversos fatores, dentre os quais estão a dose, o local de injeção, a ligação da droga aos tecidos, presença de vasoconstritor e propriedades físico-químicas da droga. Os anestésicos alcançam o nível sanguíneo e são distribuídos para todo organismo.

#### 2.1.5 Farmacodinâmica

Os anestésicos locais ligam-se de forma reversível a um receptor específico existente no poro dos canais de  $\text{Na}^+$  dos nervos e bloqueiam o transporte dos íons por essa abertura. Quando aplicados localmente nos tecidos nervosos em concentrações adequadas, eles podem atuar em qualquer parte do sistema nervoso e em qualquer tipo de fibra nervosa, bloqueando de maneira reversível os potenciais. Atua na membrana celular e impede a geração e condução dos impulsos nervosos ou bloqueando grande aumento transitório da permeabilidade das membranas excitáveis ao  $\text{Na}^+$ , que normalmente é produzido pela despolarização suave da membrana dos nervos e bloqueiam o transporte dos íons por essa abertura. Embora exista grande variação individual, para a maioria dos pacientes o tratamento com anestésicos locais causa primeiramente a supressão da sensação dolorosa e, em seguida, perda das sensibilidades à temperatura, ao toque e à pressão profunda e, por fim, a função motora é suprimida (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Dentre os anestésicos locais comercializados, os mais utilizados são a lidocaína, a prilocaína, a mepivacaína e a bupivacaína. Incluem-se ainda a articaína, a ropivacaína e a levobupivacaína, sendo estas duas últimas, alternativas mais seguras para a bupivacaína, por apresentar menos toxicidade sistêmica (PAIVA; CAVALCANTI, 2005). A lidocaína é menos tóxica que a bupivacaína.

### 2.1.6 Lidocaína

A lidocaína é uma aminoetilamida, o protótipo dos anestésicos locais amídicos, produz anestesia mais rápida, intensa, prolongada e ampla do que as concentrações equivalentes da procaína é uma alternativa para indivíduos sensíveis aos anestésicos locais do tipo éster. O fármaco é absorvido rapidamente depois da administração parenteral e pelos tratos respiratório e gastrintestinal (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Nas concentrações entre 0,5 e 2%, o fármaco apresenta um rápido início de ação e um intenso bloqueio nervoso sem vasoconstritor de 30 a 60 minutos e de 90 minutos com vasoconstritor (DONALD; DERBYSHIRE, 2004). Uma solução de 1 a 1,5 % é efetiva e produz bloqueio motor adequado, nos nervos periféricos e uma solução a 2% parece ser mais efetiva na anestesia espinal (RUETSCH; BONI; BERGEAT, 2001). A dose máxima recomendada de lidocaína é de 4,4mg/Kg de peso associado ou não a vasoconstritor, a dose máxima absoluta é de 300mg por aplicação (MALAMED, 2013).

Além das preparações injetáveis, a lidocaína é formulada para uso tópico, oftálmico, nas mucosas e transdérmico. Está disponível na forma adesivo transdérmico de lidocaína, usado para aliviar a dor associada à neuralgia pós-herpética e o adesivo oral para aplicação nas membranas mucosas da boca antes de procedimentos odontológicos superficiais; combinação de lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%) em um curativo oclusivo usado como anestésico antes das punções venosas, da remoção de enxertos cutâneos e da infiltração dos anestésicos na região genital (GOODMAN; GILMAN, 2012).

A lidocaína combinada com tetracaína em uma formulação que gera uma "casca" é aprovada para analgesia local tópica antes de procedimentos dermatológicos superficiais como injeções de preenchimento e tratamentos a base de laser. Esta mesma combinação é uma formulação que gera calor sob exposição ao ar, que é utilizada antes do acesso venoso e procedimentos dermatológicos superficiais, tais como a excisão, eletrodessecação e biópsia por raspagem de lesões cutâneas. Embora a lidocaína seja eficaz quando usada sem vasoconstritor, a epinefrina reduz a taxa de absorção e com isto permite diminuir os efeitos tóxicos e prolonga a duração da ação anestésica (GOODMAN; GILMAN, 2012)

A lidocaína é desalquilada no fígado pelas CYP em monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida, que podem ser metabolizadas adicionalmente em monoetilglicina e xilidida. A monoetilglicinaxilidida e glicina xilidida conservam atividade anestésica local. Nos seres humanos, cerca de 75% da xilidida são excretados na urina sob a forma do metabólito subsequente 4-hidroxi-2,6-dimetilalanina (ARTHUR, 1987).

A lidocaína é metabolizada no fígado pelo sistema microsomal e menos de 10% é excretada de forma inalterada na urina (DONALD; DERBYSHIRE, 2004). Eliminada de uma forma bifásica com rápida queda na concentração plasmática inicialmente seguida por queda mais lenta sua meia vida de eliminação varia de 8 a 17 minutos, a fase rápida, e de 87 a 108 minutos, a fase lenta (DE TOLEDO, 2000).

As aplicações clínicas da lidocaína como anestésico local pode ser usada em quase todas as situações onde for necessário produzir anestesia local de duração intermediária. E também é usado como agente antiarrítmico (GOODMAN; GILMAN,2012).

### 2.1.7 Toxicidade

Embora sejam bastante seguros, uma das maiores preocupações com uso de anestésicos locais refere-se à toxicidade sistêmica, caso sejam usados sem precaução (McLURE; RUBIN, 2005). A toxicidade ocorre pela função direta da absorção sistêmica destas drogas levando a uma elevação da concentração plasmática em curto período de tempo (HAAS, 2002).

O primeiro caso de alergia a anestésicos locais foi descrito na literatura em 1920, 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 hipersensibilidade já foram descritos, entretanto, poucos pacientes desenvolveram anafilaxia (BALUGA et al., 2002).

Diante disso, evidencia-se que a lidocaína é um agente anestésico amplamente utilizado e, talvez por isso, é também o mesmo com maior incidência de intercorrências sistêmicas (BROSH-NISSIMOV, 2004).

Os efeitos tóxicos da lidocaína observados com o aumento progressivo das doses são os seguintes: sonolência, tinido, disgeusia, vertigem e tremores. À medida que a concentração plasmática aumenta, o paciente apresenta convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. Pontua-se que quanto se eleva a concentração do anestésico no SNC, existe uma depressão desses circuitos, porém, a depressão dos inibitórios predomina. Nesse momento, manifestam-se sinais de excitação, inclusive a convulsão. É importante observar que se trata apenas de um desequilíbrio de forças, haja vista que os circuitos excitatórios também estão inibidos (CARVALHO, J. C. A., 1994).

Além de bloquear a condução nos axônios do sistema nervoso periférico, os anestésicos locais interferem nas funções de todos os órgãos nos quais há transmissão ou condução dos impulsos. Desse modo, esses fármacos produzem efeitos importantes no SNC,

nos gânglios autônomos, na junção neuromuscular e em todos os tipos de músculos. O risco acarretado por essas reações adversas é proporcional à sua concentração atingida na circulação. Em geral, dentre os anestésicos locais com centros quirais, o S-enantiômero é menos tóxico que o R-enantiômero (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Depois da absorção, os anestésicos locais podem causar estimulação do SNC evidenciada por inquietude e tremor, que tem a possibilidade de progredir para convulsões clônicas. Em geral, quanto mais potente for o anestésico, menor o intervalo necessário à iniciação das convulsões. Desse modo, as alterações da atividade do SNC são previsíveis, com base no agente anestésico local usado e na concentração sanguínea atingida. A estimulação central é seguida de depressão e o óbito geralmente é causado por insuficiência respiratória (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Os Anestésicos locais cruzam a barreira hematoencefálica, fato que leva a alterações precoces. Os anestésicos locais têm sido usados para tratar status epilepticus por causa do seu efeito de concentração dependente nas convulsões. Os baixos níveis sanguíneos diminuem o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo e a atividade elétrica, sendo potentes anticonvulsivantes. Ao contrário, em altos níveis, atuam como pró-convulsivantes, usualmente levando a convulsões generalizadas. Se o nível sérico da droga continua a aumentar, as vias inibitórias e excitatórias do SNC são bloqueadas, resultando em generalizada depressão do SNC (BARBOSA, M. P. L., et al 2010).

O efeito estimulatório é o resultado de mais sensibilidade dos neurônios inibidores corticais aos bloqueadores de impulso, causando depressão dos centros inibitórios cerebrais. Essa estimulação pode causar as convulsões tônico-clônicas. Um sistema circulatório hiperdinâmico pode aumentar os efeitos tóxicos do fármaco ao causar o aumento do fluxo sanguíneo e distribuição ao cérebro e diminuir sua depuração devido à distribuição para regiões longe do fígado. Assim, por exemplo, as convulsões aumentam a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco e diminuem a depuração corpórea total.

#### 2.1.8 Implicações clínicas

Conforme o que é disposto pela literatura especializada, a intoxicação por anestésicos locais ocorre, na maioria dos casos, por injeção extravascular excessiva ou intravascular inadvertida, podendo, inclusive, variar mediante o nível de absorção, metabolização da droga e redistribuição tissular. Dessa forma, afirma-se que a concentração

plasmática da droga depende da velocidade de absorção, distribuição e eliminação (CARVALHO et al., 2010).

A injeção intravascular pode ocorrer nos mais variados tipos de técnicas de anestesia local, dentre as quais citam-se: as infiltrativas, intra-óssea, intrabucal, e bloqueios. Estudos sugerem que vasos sanguíneos são atingidos com frequência de 3,2 a 19% (CARVALHO et al., 2010).

Destaca-se que o desencadeamento de reação à sobredosagem por algum fármaco depende de fatores intrínsecos à droga e ao paciente. Dentre os relacionados ao paciente despontam a idade, peso, gênero, genética, presença de comorbidade. Dentre os relacionados à droga enquadram-se a vasoatividade, concentração, dose, via e velocidade de administração. (MALAMED, 2005)

A intoxicação é manifestada por sinais sistêmicos clássicos como a dormência perioral, taquicardia, hipertensão, sonolência, confusão, tinido e gosto metálico. Conforme a evolução pode-se observar tremores, alucinações, hipotensão e bradicardia. Tardiamente, observa-se inconsciência, convulsões, disritmias e parada cardio-respiratória (CARVALHO et al., 2010).

A literatura divide as intoxicações por anestésicos locais em dois grandes grupos: reações farmacológicas e reações idiossincráticas. O primeiro são reações dose-dependente e previsíveis conforme farmacologia das drogas. O segundo são consideradas reações não esperadas, mais raras e mais sérias, pois não podem ser previstas pela farmacologia das drogas (WILSON, 2000).

Dentre as complicações decorrentes da anestesia local as principais são a lipotímia, síncope, angina pectoris, hipotensão postural, broncoespasmo, reação anafilática e infarto do miocárdio (CARVALHO, et al., 2010)

A intoxicação por anestésicos locais envolvem o Sistema Nervoso Central e o Sistema Cardiovascular, diante dos quais a toxicidade sistêmica é caracterizada primariamente por excitação com convulsões tônicas e depressão do SNC, sendo que os níveis séricos de lidocaína acima de 7,5 µg/ml comumente provocam convulsões. (CARVALHO et al., 2010).

## **2.2 Eletroencefalograma**

O eletroencefalograma registra atividade cerebral (EEG, registro dos potenciais elétricos gerados pelo encéfalo) e constitui o exame mais valioso no estudo de um paciente em estado convulsivo (DELAMÓNICA, 2010).

A atividade elétrica cerebral é gerada pela somação de estímulos inibitórios e excitatórios pós-sinápticos nas camadas superficiais do córtex cerebral e é modulada pelo diencefalo (EBERSOLE, 2008).

### **2.3 Eletromiografia**

A Eletromiografia (EMG) é o registro elétrico da atividade de um músculo. Inicialmente, na Neurofisiologia, este termo foi usado como referência aos métodos empregados para registrar os potenciais de ação das fibras musculares de pacientes saudáveis e patológicos, tem sido amplamente utilizada no diagnóstico clínico há mais de 40 anos. Tornando-se insubstituível como forma para se verificar as condições fisiológicas do sistema estomatognático, ao passo que é relevante no diagnóstico das alterações do sistema e na avaliação dos efeitos terapêuticos (MALTA et al.,2006).

Atualmente, a eletromiografia é empregada na avaliação da doença neuromuscular ou traumatismo e como instrumento para estudar a função muscular, que consiste na observação, análise e interpretação da atividade bioelétrica e da integridade funcional do sistema neuromuscular em resposta à ativação ou estimulação elétrica. Para capturar os potenciais elétricos do músculo em contração podem ser de dois tipos de eletrodos: os eletrodos de Superfície são utilizados para músculos superficiais e os eletrodos de profundidade são colocados no interior do músculo (BASSANTA et al., 1997; TORRIANI et al.,2003; MALTA et al.,2006).

### **2.4 Convulsão**

A Convulsão é o fenômeno eletrofisiológico anormal e temporário que ocorre no cérebro associado a abalos musculares (tônicos, clônicos, dentre outros). As convulsões podem ser desencadeadas por quatro mecanismos diferentes, são eles:

- Alteração da membrana neuronal, que pode conduzir a uma despolarização excessiva;
- Diminuição dos neurotransmissores inibidores, tal como o ácido gamaminobutírico (GABA),
- Aumento dos neurotransmissores excitadores, tal como o glutamato;
- Alteração na concentração extracelular de potássio e cálcio (VIANNA, 2000).

Durante a convulsão o potássio extracelular aumenta e o cálcio diminui, isso aumenta a excitabilidade dos neurônios e facilita a iniciação e a propagação das convulsões. A descarga no córtex cerebral é difusa, o envolvimento é simétrico, bilateral de todo o cérebro, a convulsão é denominada generalizada e, frequentemente, associada a intoxicações, distúrbios metabólicos, deficiências nutricionais e a Epilepsia Verdadeira, podem ser acompanhadas por perda da consciência ou não, sendo classificadas como grave ou leve, respectivamente. (VIANNA, 2000).

## 2.5 Modelos de Epilepsia

Existem numerosos modelos experimentais de epilepsia ou de crises epiléticas em animais. Cada modelo apresenta características próprias quanto à expressão motora, à eletroencefalografia e à resposta a diferentes agentes antiepiléticos, estes estudos são realizados na tentativa entender as alterações estruturais funcionais da doença e propor modelos que devem ser usados de forma padronizada na busca por novos medicamentos antiepiléticos. A maioria destes modelos experimentais sobre epilepsia e drogas antiepiléticas foram feitos principalmente em camundongos e ratos, nos quais as convulsões foram induzidas por meios químicos ou elétricos. (LOSCHER; SCHMIDT, 1988; PEDROSO,2005; FIRMINO,2007). Neste trabalho citaremos três exemplos de modelos experimentais de epilepsia induzidos por meios químicos.

### 2.5.1 Pentilenotetrazol

O Pentilenotetrazol (PTZ) é uma das principais substâncias indutoras de convulsão que são utilizadas na triagem pré-clínica de novos fármacos anticonvulsivantes, que pode resultar em crises generalizadas do tipo ausência, mioclônicas e crises tônico-clônicas, assim sendo sua expressão muito parecida em humanos a estes tipos de epilepsias (MARESCAUX et al., 1984; VELISK et al.,1992; Pedroso, 2005). Essa droga atua inibindo canais de cloreto associados à Amino Gama aminobutirico- GABA, além disso, é um estimulante bulbar, age no centro vasomotor, causando exagerada excitabilidade reflexa, e em doses maiores a convulsão (HAMOY,2011).

### 2.5.2 Modelo de Pilocarpina

Segundo Pedroso (2005) “a pilocarpina um agonista colinérgico muscarínico derivado das plantas sul-americanas *pilocarpus jaborandi* e *pilocarpus microphyllus* descrito

primeiramente por Turski em 1993”. Este modelo experimental em camundongos produz profunda atividade convulsiva preferencialmente confinada a estruturas límbicas e as convulsões induzidas pela droga podem resultar em danos generalizados às estruturas do prosencéfalo, frequentemente observadas em cérebros de seres humanos epiléticos (TURSKI,1984). A injeção de pilocarpina produz convulsões límbicas motoras e status epiléticos, associado à epilepsia parcial complexa com foco no lobo temporal (TURSKI et al., 1987).

Além disso, as crises desencadeadas por este modelo caracterizam-se eletrograficamente por descargas epileptiformes hiper-sincrônicas. Estudos mostram que estes animais respondem satisfatoriamente ao tratamento antiepilético utilizado em humanos na fase crônica, estes fatos reforçam as ligações entre ELT humana e as alterações provocadas pelo uso da pilocarpina sistêmica em animais (PEDROSO ,2005). Tal fato é semelhante ao que acontece em outros modelos de epilepsia experimental e em pacientes com epilepsia do lobo temporal (FISHER et al., 1998). Este modelo apresenta três fases: uma fase aguda, imediatamente após a injeção o animal fica em status epileticus por 30 minutos; uma fase latente, após aproximadamente 15 dias, sem apresentar crises; uma fase crônica na qual haverá crises recorrentes de origem límbica com ou sem generalizações ao longo de dois meses numa frequência constante (PEDROSO, 2005).

### 2.5.3 Modelo de Cunaniol e Acetato de Cunaniol

Essas substâncias são extraídas das folhas de *Clibadium Sylvestre* e possuem atividades no Sistema Nervoso Central e promovem vários graus de excitabilidade por aumento na atividade GABAérgica. O Cunaniol é capaz de induzir convulsões tônico-clônicas generalizadas com perda transitória de reflexo de postura, salivação e tremores de vibrissas. As folhas de *Clibadium Sylvestre* possuem composto estimulantes do SNC e neuromuscular, capaz de reverter quadro de bloqueio cardíaco. Dentre os fármacos antiepiléticos o diazepam foi o que apresentou melhor controle das manifestações comportamentais relacionado ao processo convulsivo (HAMOY,2011).

Os modelos de estudos experimentais de epilepsia têm contribuído significativamente para o entendimento dos mecanismos básicos envolvidos na epileptogênese, bem como dos processos dinâmicos relacionados à hiperexcitabilidade e à refratariedade (MAJAK; PITKANEN, 2004).

## 2.6 Benzodiazepínicos

### 2.6.1 Histórico

Disponíveis desde a década de 1960, os benzodiazepínicos figuram entre os fármacos mais prescritos do Brasil, posto que 5,6% da população já o utilizaram na vida. Este elevado uso sofreu declínio entre as décadas de 70 e 80, período no qual o mundo todo traçou políticas de contenção de uso destes fármacos por conta de seu potencial na criação de dependência e efeitos colaterais. Tal iniciativa de controle, no Brasil, é figurada no uso do formulário azul o qual restringiu o uso deste para o tratamento de quadros agudos de ansiedade, crises convulsivas, e como sedativo para cirurgias, de caráter breve e com a maior quantidade possível (NORDON, 2009).

Tornou-se consenso a capacidade dos benzodiazepínicos em causar tolerância com uso prolongado (maior que quatro semanas), além de provocar efeitos colaterais mais graves que a sonolência diurna, podendo propiciar perda de memória, de função cognitiva e desequilíbrio, que pode levar a uma maior incidência de quedas (NORDON, 2009).

Um fato importante a ser considerado no que tange a dependência de benzodiazepínicos consiste na perda da eficácia destes quando utilizados por tempo superior a quatro meses, sendo a dependência algo de caráter comportamental, ou seja, o indivíduo passa a se tornar dependente da função do que acha que o medicamento executa e do hábito de tomá-lo (NORDON, 2009).

A tolerância aos efeitos subjetivos dos BDZ é bem elucidada clinicamente, desaparecendo em poucos dias, como por exemplo, a sonolência diurna que os usuários referem ao uso do fármaco. Porém, o BDZ em doses terapêuticas por longos períodos de tempo podem causar dependência e os seus usuários na interrupção do seu uso com a possibilidade de apresentar Síndrome de retirada. O padrão de eficácia e toxicidade dos BDZ pode ocorrer por duas maneiras: pela alteração da farmacocinética ou pelos fenômenos de adaptação do SNC (tolerância farmacodinâmica) (BERNIK et al.,1990).

Os BDZs têm um período de ação curto e precisa ser administrado em várias doses para manter uma concentração plasmática adequada, o que por um longo período, leva ao desenvolvimento de tolerância causando a diminuição do efeito anticonvulsivo. O uso prolongado poderá desenvolver uma tolerância cruzada entre outros benzodiazepínicos, tornando-os menos eficiente no tratamento. O fato de desencadear a tolerância limitou o uso dos fármacos como tratamento de manutenção, embora continuem sendo consideradas drogas eficientes no manejo de convulsões agudas e no status epilepticus (TEIXEIRA,2014).

### 2.6.2 Diazepam

O diazepam das benzodiazepinas é o mais representativo e, portanto, considerado o protótipo deste grupo. Essa substância ativa possui uma especificidade de ação ansiolítica e uma curva dose-resposta muito achatada, recebendo a designação de tranquilizante (KATZUNG et al., 2009).

As benzodiazepinas figuram como fármacos muito eficazes, que têm uma menor probabilidade de interagir com outros medicamentos, de provocar overdose e menor potencial de provocar dependência quando comparados com os barbitúricos (CLAYTON; STOCK, 2002).

### 2.6.3 Mecanismo de Ação

Os benzodiazepínicos atuam como agonistas seletivos nos receptores GABA, sendo mais específicos na subunidade GABAA, onde mediam a transmissão sináptica inibitória no SNC (GAILLARD et al., 2006; SIGEL; TEINMANN, 2012). Interagem com receptores específicos que ativam os canais de cloro GABA A e hiperpolarizam as membranas neuronais, as suas propriedades antiepiléticas aumentam a neurotransmissão inibitória através do aumento da frequência de abertura dos canais receptores GABA-A e aumentam a afinidade pelo receptor atuando de forma alostericamente (SIGEL; STEINMANN, 2012; TEIXEIRA, 2014; TRINKA et al., 2016).

### 2.6.4 Farmacocinética

Os BDZ têm como característica a lipossolubilidade, que é importante, principalmente, quando administrados em dose única, já que controla a rapidez e a extensão da distribuição deste fármaco pelos tecidos periféricos. A maioria dos BDZ são biotransformados no fígado por oxidação, porém, como o lorazepam e o bromazepam, são metabolizados por conjugação. Quanto à metabolização, o diazepam é submetido à biotransformação a nível hepático, sofrendo um metabolismo oxidativo mediado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A do citocromo P450. O fármaco e seus metabolitos são excretados principalmente na urina, predominantemente, na forma conjugada, sendo, no entanto, o oxazepam conjugado com ácido glucorônico o produto urinário encontrado em maior quantidade (GOODMAN; GILMAN, 2012; BERNIK et al., 1990).

Em administração oral, a absorção do diazepam é rápida, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas entre os 30 e 90 minutos após a administração (ROCHE, 2010). Quanto à distribuição, afirma-se que o diazepam tal como outras benzodiazepinas é largamente

distribuído pelo organismo. Esta substância ativa é das mais lipofílicas do seu grupo farmacológico, e apresenta um volume de distribuição aumentado nos indivíduos do sexo feminino e indivíduos com mais de 70 anos de idade. Este volume de distribuição em estado de equilíbrio poderá ser devido, em parte, ao prolongado tempo de meia-vida (3 horas) (GOODMAN; GILMAN, 2012).

O diazepam e seus metabolitos unem-se extensamente às proteínas plasmáticas, estimando-se que a fração ligada atinja os 98% (RANGE; DALE, 2008).

#### 2.6.5 Efeito Adversos

O efeito adverso mais comum deste fármaco manifesta-se por sonolência, vertigem, cansaço, confusão mental, cefaléia, ansiedade, letargia, ataxia, hipotensão postural, amnésia, retrógrada, acidentes, tolerância, dependência e sedação (NALOTO et al.,2015).

### 2.7 Barbitúricos

#### 2.7.1 Fenobarbital

##### 2.7.1.1 Histórico

O fenobarbital é um protótipo do grupo barbitúrico que, em 1912, foi introduzido por Hauptmann, no tratamento de epilepsia humana, tem ação prolongada utilizada com frequência no tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas, nas parciais simples e epilepsia focal possui ação limitada, ineficaz em crises de ausência, podendo agravá-las, pontua-se também que essa droga é usada para a ansiedade e insônia (BARCELOS, 2007; VARONA et al.,2006).

No que se refere ao hipnótico, este foi desenvolvido pela Bayer nos primeiros anos do XX, sem eficiência adequada (GUERREIRO, 2006). Além de ser uma droga de escolha no tratamento do estado epiléptico e convulsões febris, a mesma ainda tem indicação para síndrome de abstinência em crianças nascidas de mães dependentes de opiáceos ou barbitúricos e hiperbilirrubinemia devido à indução de enzimas microssomais hepáticas. Esse fármaco apresenta um anel fenil é quimicamente uma diamida cíclica de seis membros, derivada da estrutura do ácido barbitúrico (malonilureia). Possui nome sistemático é 5-etil-5-fenil-2,4,6- (1H, 3H, 5H) pirimidina triona, é ácido fraco, com um  $Pka = 7,3$ . O grupo fenil na posição 5 dá ao fenobarbital a atividade antiepiléptica específica.(VARONA et al.,2006; BARCELOS; 2007)

### 2.7.1.2 Farmacocinética e Farmacodinâmica

O fenobarbital é bem absorvido por via oral, a concentração plasmática máxima aparece entre 9-10 horas após uma dose única oral. A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas ocorre em 40% - 60% da concentração total presente no plasma, com uma concentração igual ao plasma que é alcançada no cérebro devido à sua afinidade por lipídios e proteínas cerebrais. Acerca da dose, 25% desta é administrada e, com isso, são excretadas de forma inalterada na urina e os 75% restantes deste fármaco são inativados pelo sistema microsomal hepático. Tendo com principal metabolito o derivado p-hidroxifenilo, que é excretado sob a forma de glucuronido. Possui meia-vida longa, de 2 a 6 dias, sendo mais longa em neonatos em relação a adultos e, ainda, é menor variável em crianças (BARCELOS, 2007; VARONA et al.,2006).

### 2.7.1.3 Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação não é totalmente elucidado, os estudos mostram que o fenobarbital atua como estabilizador da membrana neuronal por afinidade físico-química por lipídios de membrana, afetando sua permeabilidade e fluxo iônico;interferindo o transporte de sódio e potássio através da membrana, bloqueando as descargas repetidas, ocorrendo inibição do sistema ativador reticular mesencefálico, além disso atua de forma pós-sináptica, facilitando a inibição mediada pelo GABA e reduzindo a excitação produzida pelo glutamato e / ou acetilcolina. O fenobarbital é metabolizado no fígado pelo sistema P450 o uso crônico pode aumentar o metabolismo de outros fármacos, da fosfatase alcalina, da gama glutamil transferase e diminuir o metabolismo da bilirrubina e do cálcio sérico (BARCELOS, 2007; VARONA et al.,2006).

### 2.7.1.4 Toxicidade

Por induzir enzimas microsomais hepáticas do citocromo P450, que aumenta a metabolização e a biotransformação de drogas administradas, de forma concomitante, posto que a hepatotoxicidade um dos efeitos colaterais mais graves em animais que receberam o medicamento cronicamente (BARCELOS, 2007).

Dentre as principais reações adversas dependente da dose administrada citam-se: sedação, pela falta de concentração, em doses altas manifestam-se ataxia e nistagmo, em crianças contata-se a irritabilidade e a hiperatividade; em pacientes idosos, observa-se a confusão e a agitação. E as reações não relacionadas à dose administrada são: erupção

escarlatiforme, dermatite esfoliativa, porfíria em pacientes predispostos, anemia megaloblástica, osteomalácia e hemorragias em recém-nascidos de mães tratadas com fenobarbital (VARONA et al.,2000).

## **2.8 Fenitoína**

### **2.8.1 Histórico**

A Fenitoína é um derivado barbitúrico, também denominada de difenilidantoína, pertence ao grupo dos hidantoinato, sintetizado pela primeira vez em 1908, no entanto, foi explorado com a finalidade de uso terapêutico no final de 1930. A descoberta dos sais de brometo e barbirutarados como anti-epiléticos foi acidental, porém, é considerada um marco para produzir novas medicações para tratamento e controle da epilepsia. A sua estrutura possui dois anéis fenílicos na posição C5 da molécula de hidantoína, que aparentam ser responsáveis pelas atividades da droga como anticonvulsivante não sedativo (HESSELINK et al., 2017; FIRMINO,2007). As modificações da sua estrutura química resultaram em vários hidantoinatos e a fenitoína foi descoberta como a mais potente droga no modelo de avaliação pelo eletrochoque em gatos, pois apresentou menos efeitos sedativos (GUERREIRO, 2006).

No entanto, tem efeitos adversos graves, incluindo arritmias cardíacas, hipotensão e desfechos neurológicos (BATCHELOR et al., 2015) e hiperplasia de gengiva (HESSELINK et al 2017). Segundo Firmino (2007, p.145) “situações passíveis de toxicidade incluem hipoalbuminemia, insuficiência renal crônica e disfunção hepática, podendo ocorrer manifestações na pele como rash cutâneo e desencadeamento da síndrome de Stevens-Johnson”.

### **2.8.2 Mecanismo de Ação**

Vários estudos demonstram que a fenitoína possui várias afinidades de ligação para certos alvos. Essa droga age como anticonvulsivante e antiarrítmico bloqueando canais de sódio dependentes de voltagem, aumenta o tempo de inativação dos canais de sódio dos neurônios hiperpolarizando, ligando-se aos picos negativos dos canais de sódio. (HESSELINK et al.,2017; FIRMINO,2007). É utilizada nas convulsões parciais e tônicoclônicas sem causar depressão do Sistema Nervoso Central, tem a farmacocinética mais complexa dentre os anticonvulsivantes (HESSELINK et al.,2017). A fenitoína liga-se, em torno de 90%, às proteínas plasmáticas, é sintetizada pela via do citocromo P450 sendo deslocado do seu sítio de ação quando associado a outros medicamentos. Diante disso, ocorre

a interação medicamentosa. Os níveis plasmáticos terapêuticos variam de 10 a 20 µg/mL em adultos e de 5 a 20 µg/mL em crianças. Os níveis tóxicos variam de 30 a 50 µg/mL e os níveis letais estão em torno de 100 µg/mL (SILVA et al.,2007; FIRMINO,2007).

Um estudo recente realizado por Fadiel et al (2014) descobriu-se que a fenitoína em concentrações terapêuticas tinha forte afinidade pelo receptor alfa de estrogênio. Apesar de o fármaco ter sido identificado como um anticonvulsivante há 89 anos, seu mecanismo de ação na epilepsia e em muitas outras indicações ainda é incerto. A fenitoína tem sido estudada em mais de 100 distúrbios diferentes, assuas duas últimas indicações promissoras testadas na clínica são câncer de mama e neurite óptica (HESSELINK et al., 2017).

A partir da hiperplasia gengival, um dos seus efeitos colaterais em pacientes que se tratavam com a droga, uma possível capacidade cicatrizante passou a ser considerada por volta de 1945. E por intermédio de pesquisas experimentais em pacientes portadores de lesões gengivais e não epiléticos foi confirmada em 1958 (FIRMINO, 2007). A fenitoína inibe a secreção e síntese da colagenase através de um alvo molecular que causa a hiperplasia gengival (HESSELINK et al.,2017).

### 2.8.3 Farmacocinética

A Fenitoína tem a farmacocinética não linear e a absorção imprevisível, o que torna necessário o monitoramento terapêutico regular da fenitoína em pacientes tratados com a droga. O fármaco sofre influência nos níveis plasmáticos e em seus metabólicos das diferenças genéticas, sexo, idade e raça. O que se torna importante para dosagem no tratamento das convulsões (SHAIKH et al.,2018). A sua metabolização segue a cinética não linear, os metabólitos na maior parte são inativos excretados pela bile, tendo a possibilidade serem absorvido no intestino e eliminados na urina (OHNMACHT, 2006).

Os estudos demonstram que a os maiores problemas em torno da fenitoína é envolvendo sua farmacocinética, uma vez que o aumento da dose da droga causa saturação de enzimas, que fazem seu metabolismo tendo como consequência a meia-vida de eliminação prolongada. Então, o aumento da sua biodisponibilidade é desproporcional ao aumento da dose, uma pequena concentração da droga está sendo eliminada (SILVA et al., 2007). Seus efeitos adversos são causados pela toxicidade relativa à dose, enquanto os pequenos aumentos na dose geram grandes aumentos na taxa plasmática da droga (FIRMINO, 2007).

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Tipo de Estudo**

Estudo Experimental.

#### **3.2 Ambiente da Pesquisa (Local)**

O estudo foi realizado no laboratório de toxicologia e farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, localizada na Rua Augusto Corrêa, 1 - Guamá, Belém - PA, 66075-110, Bairro Guamá em Belém, Pará.

#### **3.3 População e Amostra**

Foram utilizados 27 ratos albinos wistar adultos, pesando entre 200g a 290g, provenientes do Biotério do Laboratório de Toxicologia e Farmacologia, com condições de livre acesso à água e alimentação, assim como temperatura ambiente constante e ciclo claro-escuro preestabelecido. Os ratos foram divididos em três grupos de 9 espécimes, sendo observadas e avaliadas 3 variáveis: o estado comportamental, padrão eletroencefalográfico, padrão miográfico.

Para tal, estabeleceu-se uma ordem na qual o primeiro grupo, denominado grupo controle, foi avaliado em seu estado basal. Por conseguinte, no segundo grupo, analisou-se as mesmas variáveis mediante intoxicação por lidocaína, enquanto foram observados por 60 minutos, avaliando-se os efeitos da intoxicação. Por último, o terceiro grupo, no qual as análises se deram em espécimes tratadas com benzodiazepínicos e barbitúricos anteriormente à infusão da dose tóxica do anestésico local.

#### **3.4 A droga**

A Lidocaína é um anestésico local, bloqueador rápido dos canais de sódio, ativados ou inativados, existentes nos miócitos especializados do sistema de condução (coração) ou nervos periféricos. Impede a condução de potencial de ação nos axônios sensitivos dos nervos periféricos, quando usada topicamente. A dose tóxica para ratos wistar é de 20 mg/Kg via intraperitoneal.

### 3.5 Coleta de Dados

Na realização do presente estudo foram utilizados espécimes de ratos albinos wistar, adultos, advindos do biotério do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia da Universidade Federal Do Pará.

#### 3.5.1 Dados comportamentais

Os animais foram observados por 60 minutos subsequentes à aplicação da lidocaína, sendo avaliado o efeito comportamental, obedecendo-se escalas de classificação em estágios preestabelecidos pela literatura nos quais os estágios são desmembrados, atribuindo-se um valor para cada manifestação observada e estabelecendo-se correlações com a escala de convulsão.

#### 3.5.2 Dados Eletrocefalográficos

O registro dos dados eletroencefalográficos após administração da droga foi efetuado mediante implante e fixação de eletrodos por via cirúrgica. Para isto iniciou-se um procedimento anestésico nos animais via intraperitoneal verificando-se, em seguida, o grau anestésico por meio do reflexo interdigital ou compressão da cauda. Caso o animal não apresentasse reação, foi iniciada a tricotomia e fixação do crânio do animal. Após a assepsia e anestesia, o animal era posicionado em aparelho estereotáxico.

Após a incisão da pele era exposta a superfície óssea do crânio seguindo-se a perfuração do crânio. Foram utilizadas brocas odontológicas nas coordenadas estereotáxicas de Bregma 0,96 mm, latero-lateral +/-2 mm, dorso ventral -2 mm em área do córtex motor do animal. Os eletrodos foram fixados ao crânio do animal seguindo da administração de antibiótico, sendo a realização da obtenção de dados uma semana após a implantação de eletrodos.

#### 3.5.3 Dados Eletromiográficos

Para analisar a atividade muscular foram confeccionados eletrodos conjugados a uma distância de 2 mm e comprimento 13mm em aço inox, para implante no músculo masseter.

### **3.6 Análise e representação e dados**

Os dados coletados no laboratório foram lançados em uma planilha no programa Excel, previamente elaborada. E em um segundo momento, foram comparados os resultados eletroencefalográficos e comportamentais com padrões predeterminados.

Posteriormente, os dados eletroencefalográficos foram apresentados em estatística descritiva (ANOVA) com base em um critério seguido de teste tukey para detectar as diferenças. Os valores de  $P < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

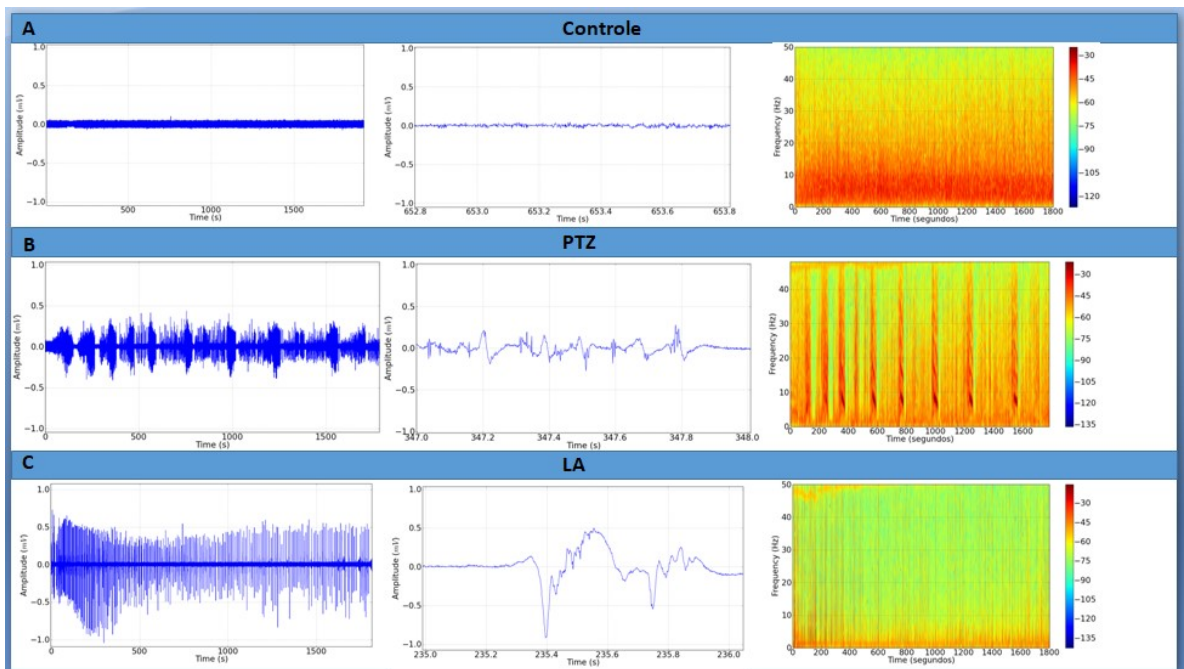
## 4 RESULTADOS

A análise comportamental da exposição à lidocaína foi realizada mediante utilização de 09 ratos wistar albinos adultos com pesando entre 200g e 290g. Tais animais foram expostos à lidocaína na dose de 20mg/kg via intraperitoneal, sendo observados posteriormente por um período de 60 minutos. No período analisado, observou-se padrões comportamentais típicos, bem como o período de latência próprio de cada acontecimento. As características observadas não obedeceram a ordem constante de surgimento, estando presentes a imobilidade e eriçamento de vibrissas, Tônia dos membros anteriores, embandeiramento de cauda, incoordenação, perda do reflexo postural, convulsão tônico clônica, opstótono com a cabeça e morte súbita.

Dentre os achados, destaca-se que o tempo médio de latência para atingir a imobilidade, que foi de  $99,71 \pm 40,40$  segundos, para o eriçamento de vibrissas foi de  $101,7 \pm 39,30$  segundos, para tônica de membros anteriores foi de  $143,9 \pm 85,75$  segundos, para embandeiramento de cauda foi de  $232 \pm 159,2$  segundos, para incoordenação foi de  $232,9 \pm 86,59$  segundos, para perda de reflexo postural foi de  $511,1 \pm 205,5$ , para convulsão tônico-clônica foi de  $544,4 \pm 127,5$  segundos, para opistótono com a cabeça  $919,4 \pm 154,5$ , para óbito foi de  $725,0$  segundos.

Tabela 1- Caracterização comportamental do quadro convulsivo provocado pela intoxicação por anestésico local (lidocaína 20mg/kg) de acordo com a ordem do aparecimento do comportamento. Tempo em segundos

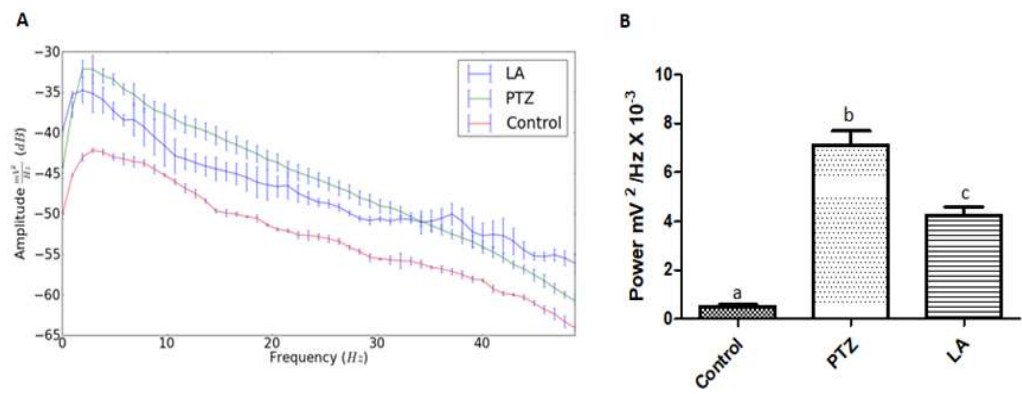
<b>Comportamento</b>	<b>Tempos em Segundos</b>
1. Imobilidade	$99,71 \pm 40,40$
2. Eriçamento de Vibrissias	$101,7 \pm 39,30$
3. Tonia dos membros anteriores	$143,9 \pm 85,75$
4. Embandeiramento de cauda	$232 \pm 159,2$
5. Incoordenação	$232,9 \pm 86,59$
6. Perda do reflexo de postura	$511,1 \pm 205,5$
7. Convulsão tônico-clônica	$544,4 \pm 127,5$
8. Opistotono com a cabeça	$919,4 \pm 154,5$



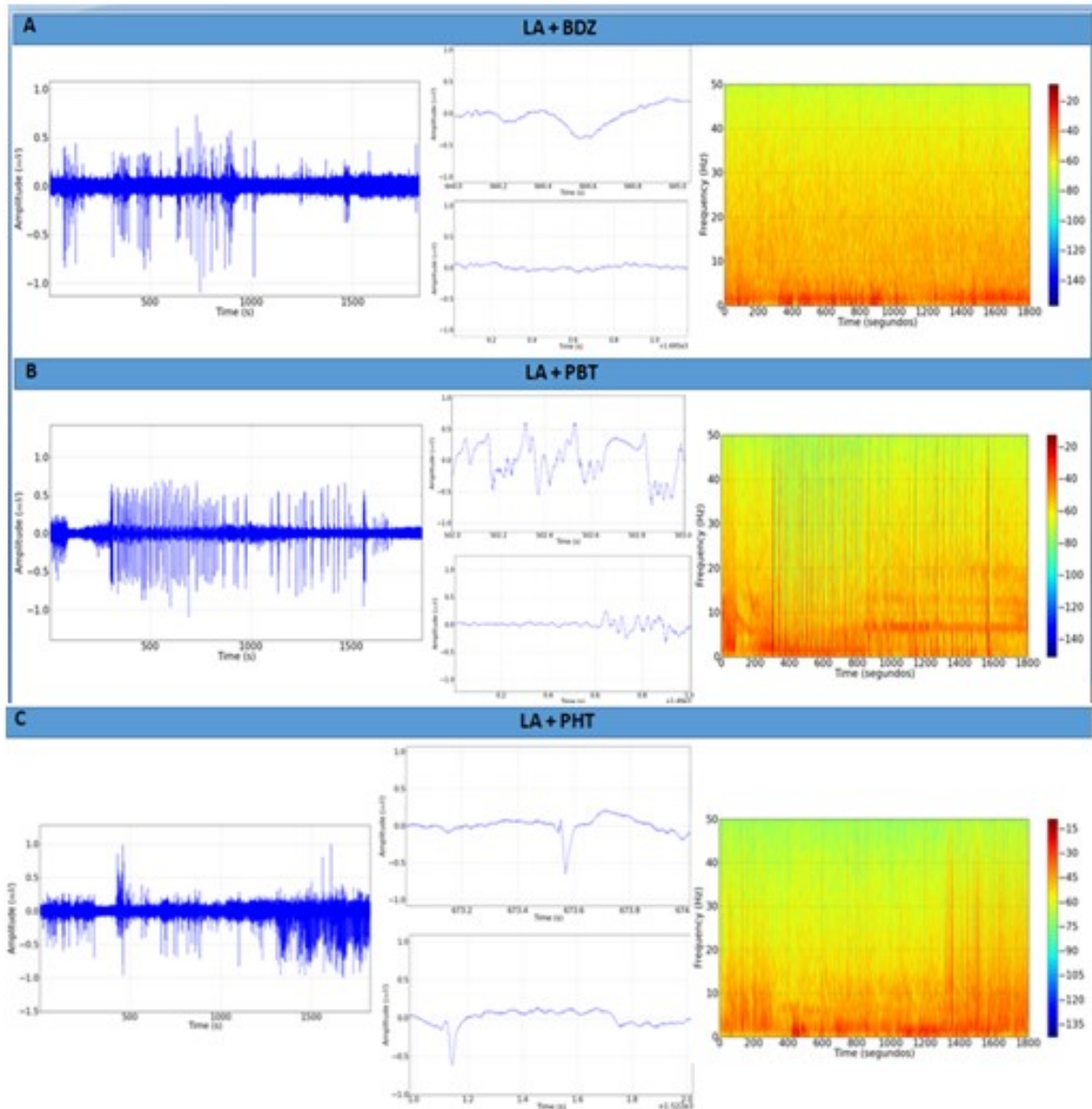
**Figura 2** - Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos. Controle em estado basal do cérebro do rato (A), Atividade eletroencefalográfica alterada pelo pentilenotetrazol (B), registro eletroencefalográfico obtido após administração de dose de lidocaína (C) (registros de 30 minutos).

O eletroencefalograma controle apresenta como característica amplitude baixa, tendo como referência amplitudes abaixo de 0,1 mV, pode ser observado o espectrograma correspondente que a maior concentração de energia estão abaixo de 10 Hz (fig.2A). As potências correspondentes durante os registros obtiveram média de  $0,5008 \pm 0,2259 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  (Figura 3B). No grupo tratado com PTZ pode-se observar modificações no traçado eletroencefalográfico, a presença de disparos que apresentam amplitudes acima de 0,3 mV (fig 2 B). Após a aplicação do PTZ as convulsões provocadas elevam a potência no registro com média  $7,123 \pm 1,724 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ , que demonstra diferença estatística significativa em relação ao registro controle ( fig 3 B). O grupo que recebeu lidocaína apresentaram traçados com variações de amplitude que caracterizou quadro convulsivo (Figura 2C), o grupo apresentou média de potência de  $4,248 \pm 0,9812 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  o que demonstrou diferença estatística para o grupo controle e PTZ (Figura 3B).

No gráfico de distribuição de frequência espectral pode ser observado que as amplitudes são aumentadas pela aplicação do PTZ e da lidocaína, porém nas frequências 34 a 44 Hz não ocorrem diferença entre as amplitudes das drogas, e a partir da frequências 45 a 50 a lidocaína aumenta mais a amplitude (Figura 3A)



**Figura 3** - Gráfico de distribuição de potência espectral indicando as amplitudes para as frequências (A), gráfico indica a potência linear observada durante o registro eeg (B) (n=9).



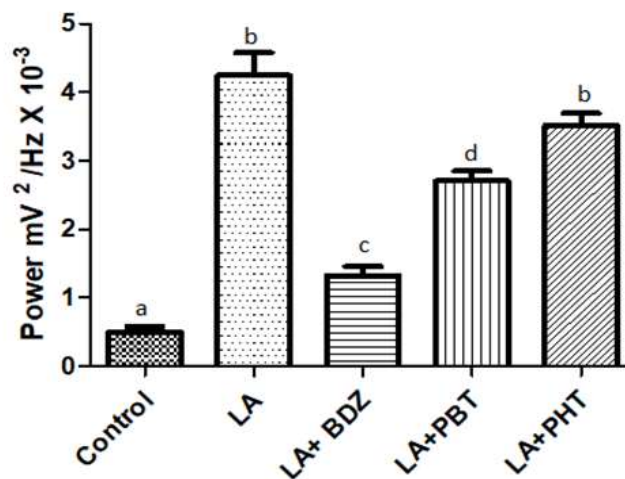
**Figura 4** - Demonstrativos dos traçados eletrocorticográficos após a utilização de drogas no controle do quadro convulsivo provocado pela lidocaína. Registros observados após controle das convulsões com diazepam (BDZ) (A), Registro observado após controle das convulsões com fenobarbital (PBT) (B), registro do controle das convulsões com fenitoína (PHT) (C).

Após a utilização de diazepam (10 mg/kg i.p.) para o controle das convulsões de acordo com os registros (fig. 4 A) ocorre diminuição da atividade de forma mais intensa após 15 minutos da aplicação. A variação de amplitude no traçado nos primeiros 15 minutos foi de 0,5mV. A partir da segunda metade do tempo de 30 minutos de registro observou-se que a amplitude diminui para 0,1 mV com poucas variações de amplitude, demonstrando que o tempo de contato com a droga é um fator importante para o controle dos disparos no cérebro.

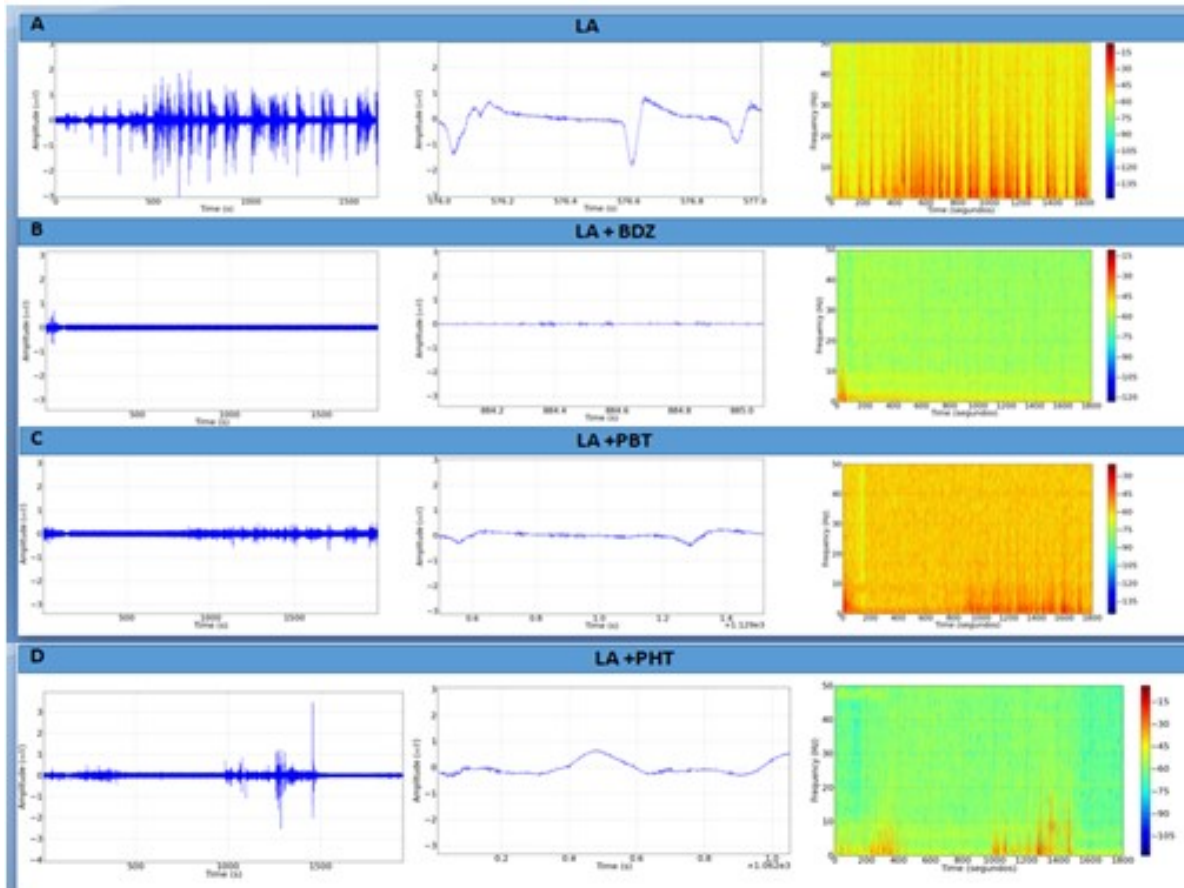
Em relação à média de potência dos registros o diazepam apresentou  $1,321 \pm 0,3964 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ , mantendo diferença estatística para o grupo controle  $0,5008 \pm 0,2259 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  e grupo que recebeu a lidocaína ( $4,248 \pm 0,9812 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ ) (Figura5).

A utilização de 10 mg/kg i.p. de fenobarbital não controlou de forma adequada a presença de disparos no traçado eletroencefalográficos. Durante a aquisição do traçado podem ser observados nos primeiros 15 minutos disparos de amplitude 0,5 mV. Esse padrão de disparo de alta amplitude é mantido na segunda parte do traçado, porém os intervalos entre o aparecimento de disparos aumentam, diminuindo a frequência de repetição do fenômeno (Figura 4B). Em relação à potência verificada durante o registro observou-se uma média de  $2,705 \pm 0,4342 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  mantendo diferenças estatística para o grupo controle, Lidocaína e diazepam (figura 5)

A droga que teve menor atividade no controle de disparos no traçado eletroencefalográfico foi a fenitoína (10 mg/kg i.p.), a amplitude e intensidade de disparos são mantidos durante o registro, comprovando menor eficiência durante o tratamento (Figura 4C). A potência do registro foi de  $3,516 \pm 0,5301 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  não apresentou diferença estatística para o grupo lidocaína (Figura 5).

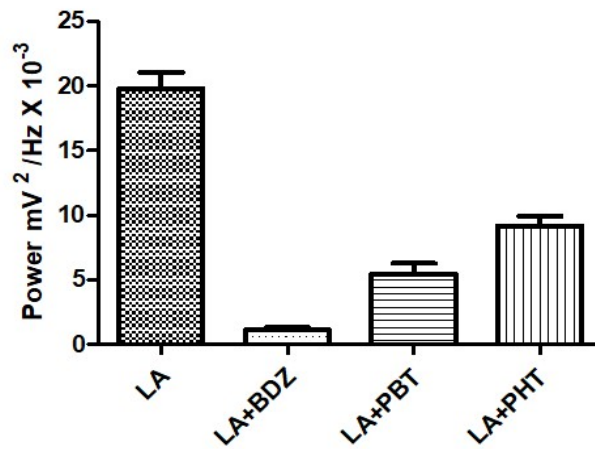


**Figura 5** - Gráfico indica a potência linear observada durante os registros após a indução da convulsão com lidocaína seguida de utilização de drogas anticonvulsivantes (n=9).



**Figura 6** - Demonstrativos dos traçados eletromiográfico das contrações induzidas pelo quadro convulsivo após a aplicação de dose tóxica de lidocaína e utilização de drogas anticonvulsivantes. Eletromiograma das contrações musculares durante quadro convulsivo (A), Controle das contrações musculares com diazepam (B), controle das contrações musculares do estado convulsivo com fenobarbital (C) e controle das convulsões do estado convulsivo com fenitoína (D).

Após a aplicação da lidocaína o quadro convulsivo foi observado que durante esse período ocorreram contrações musculares intensas, sobre as quais foram registradas no músculo Masseter (Figura 6A). O traçado eletromiográfico demonstrou oscilações de amplitude que atinge 2 mV, a variação de energia durante o registro pode ser observado no espectrograma. A média de potência observada durante a contração muscular para o grupo lidocaína foi de  $19,80 \pm 3,777 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  (Figura 7). Após a utilização do diazepam as contrações musculares durante o quadro convulsivo ocorrem no início do traçado posteriormente devido sua ação miorrelaxante o traçado se mantém no estado basal (Figura 6B), a potência nas contrações teve média de  $1,133 \pm 0,5151 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  (Figura 7), e demonstrou diferença estatística em relação ao grupo lidocaína.



**Figura 7** - Gráfico de distribuição de potência em escala linear observado durante o registro EMG (n=9).

Na utilização do fenobarbital o traçado indica que houve manutenção das contrações, porém com menor amplitude, ocorrendo miorelaxamento menos intenso que pode ser constatado no eletromiograma da Figura 6C. Em relação à média de potência observada durante o registro foi  $5,482 \pm 2,410$  mV<sup>2</sup>/ Hz x 10<sup>-3</sup> demonstrou diferença estatística em relação ao grupo lidocaína e grupo diazepam. Para o grupo que recebeu fenitoína para o controle das convulsões foi observado maior excitabilidade com menor controle das contrações musculares Figura 6D. Este grupo apresentou média de potência  $9,180 \pm 2,280$  mV<sup>2</sup>/ Hz x 10<sup>-3</sup>, e apresentou diferença estatística para os demais grupos (Figura 7).

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Análise Comportamental das Convulsões causadas pela Intoxicação por Lidocaína

Modelos experimentais de epilepsia correspondem a um grupo de características comportamentais, eletroencefalográficas e de resposta à agentes antiepiléticos específicos de uma substância. São usados para compreender as alterações estruturais e funcionais da doença (VELISK et al.,1992).

O pentilenotetrazol é amplamente utilizado como modelo convulsivo sendo capaz de induzir convulsões clônicas generalizadas e, em doses elevadas, convulsões tônicas mediante infusão pelas mais variadas vias de infusão. Tais eventos são caracterizados no eletroencefalograma por complexos de ondas de espículas (convulsões clônicas) ou complexos poliespiculados hiper-sincronizados (convulsões tônicas) (LOSCHER; SCHMIDT, 1988).

O cunaniol, conforme demonstrado por Hamoy (2011), é capaz de induzir convulsões tônico-clônicas generalizadas com perda transitória de reflexo de postura, salivação e tremores de vibrissas. Sendo, desta forma, importante para corroborar o potencial convulsivo da intoxicação por lidocaína uma vez que os mesmos padrões comportamentais foram observados no estudo em questão.

Outro modelo suscitado pela literatura compreende o modelo convulsivo da pilocarpina a qual corresponde a um modelo quimioconvulsivante, que provoca alterações comportamentais e eletroencefalográficas nos espécimes analisados após administração sistêmica (HAMOY, 2011). O modelo convulsivo da pilocarpina mimetiza as alterações morfológicas e funcionais da epilepsia do lobo temporal e conforme descrito por Pedroso (2005) e produzem manifestações comportamentais específicas como movimentos estereotipados, hipocinesia, salivação e clonias. Estas manifestações foram observadas no presente estudo, conforme descrito na tabela I. Diante disso, é importante salientar que os padrões comportamentais típicos, bem como o período de latência próprio de cada acontecimento não obedeceram a uma ordem constante de surgimento estando presentes: Imobilidade, eriçamento de vibrissas, Tônia dos membros anteriores, embandeiramento de cauda, incoordenação, perda do reflexo postural, convulsão tônico clônica, opstótono com a cabeça, morte súbita.

## 5.2 Caracterização dos registros Eletrocorticográficos de animais em convulsão

Os modelos convulsivos possuem significância para o entendimento dos mecanismos básicos envolvidos na epileptogênese e dos processos dinâmicos relacionados com a hiperexcitabilidade e refratariedade, pois estabelecem parâmetros comparativos para futuros estudos (MAJAK et al, 2004).

As pesquisas experimentais sobre convulsões e drogas anticonvulsivas têm sido realizadas principalmente em animais, nos quais as convulsões foram induzidas por meios químicos ou elétricos. Embora tais modelos tenham se mostrado úteis para a identificação de drogas com ação anticonvulsivante, obviamente não estão intimamente relacionadas à epilepsia humana (LOSCHER; SCHMIDT, 1988).

Mediante a revisão de literatura realizada nesta pesquisa, constatou-se que um modelo ideal de epilepsia deve mostrar as seguintes características: o desenvolvimento de crises recorrentes de ocorrência espontânea, um tipo de convulsão semelhante em sua fenomenologia clínica a convulsões que ocorrem na epilepsia humana, um início dependente da idade epilepsia semelhante à observada em síndromes epiléticas generalizadas no homem, às convulsões clínicas devem estar associadas à atividade semelhante à epilepsia no eletroencefalograma, farmacocinética de drogas antiepiléticas semelhantes àquelas em humanos, permitindo, assim, a manutenção de níveis eficazes de drogas durante o tratamento crônico, e concentrações plasmáticas efetivas de drogas antiepiléticas similares àquelas necessárias para o controle do respectivo tipo de crise em humanos (LOSCHER; SCHMIDT, 1988).

Ressalta-se que nenhum modelo, atualmente, atende a todos os critérios de modelo convulsivo ideal, sendo que existem modelos animais mais recentes de epilepsia genética, ou seja, espécimes de animais com epilepsia "inata", semelhantes à epilepsia idiopática em humanos mais de perto do que qualquer outro modelo experimental (LOSCHER; SCHMIDT, 1988).

Como citado anteriormente, a intoxicação é manifestada por sinais sistêmicos clássicos como a dormência perioral, taquicardia, hipertensão, sonolência, confusão, tinido e gosto metálico. Conforme a evolução pode-se observar tremores, alucinações, hipotensão e bradicardia. Tardamente, observa-se inconsciência, convulsões, disritmias e parada cardio-respiratória (CARVALHO et al., 2010).

A partir dos eletrocorticogramas obtidos após a aplicação de 20 mg/Kg via intraperitoneal de lidocaína, foi possível comparar com outros modelos de epilepsia bem estabelecidos, como o pentilenotetrazol, pilocarpina e cunaniol.

Os registros eletrocorticográficos avaliados após administração de pentilenotetrazol demonstraram atividade epileptiforme por mais de uma hora após a injeção, sendo uma atividade duradoura e sem retornos periódicos à condição basal caracterizando o Status epilepticus o qual é definido como sendo uma convulsão duradoura de no mínimo trinta minutos (MAJAK; PITKÄNEN, 2004).

No estudo em questão, o traçado eletroencefalográfico do grupo controle apresentou como característica uma baixa amplitude baixa correspondendo ao estado basal. No grupo tratado com pentilenotetrazol, observaram-se modificações no traçado eletroencefalográfico com a presença de disparos que apresentam amplitudes maiores. As convulsões provocadas elevam a potência no registro demonstrando diferença estatística significativa em relação ao registro controle. Outro achado se refere ao grupo que recebeu lidocaína, no qual os objetos de estudo apresentaram traçados com variações de amplitude caracterizando o quadro convulsivo com média de potência suficiente para estabelecer diferença estatística para o grupo controle e do pentilenotetrazol.

### **5.3 Avaliação das ações de drogas no controle das convulsões após aplicações de doses tóxicas de Lidocaína por via intraperitoneal**

Em relação às drogas utilizadas no tratamento para o controle das convulsões induzidas pela lidocaína, o presente estudo demonstrou que o diazepam, na dose de 10mg/kg via i.p, diminui a atividade de forma mais intensa como observados na Figura 4A, na qual foi perceptível a importância do tempo de contato com a droga e o controle dos disparos no cérebro, evidenciando a diminuição da amplitude e frequência observadas no registro eletrocorticograma. Os benzodiazepínicos demonstram eficácia contra crises em alguns modelos experimentais de epilepsia, como por exemplo, os induzidos por cunaniol e pentilenotetrazol em ratos (HAMOY, 2011). E no estudo realizado por Turski (1984) observou-se que o diazepam impediu especificamente a atividade convulsiva e a patologia cerebral observadas em modelos animais de convulsões límbicas e, além disso, impediu também o desenvolvimento de uma sequência de alterações comportamentais e EEG relacionadas com convulsões, e danos generalizados nas estruturas do prosencéfalo produzidas pela pilocarpina em ratos.

Em humanos com crise epilética o diazepam é a droga de escolha para o tratamento inicial sendo eficaz no controle das crises em torno de 75% -90% dos casos, porém sem eficácia na prevenção de recorrência. Devido a sua alta lipossolubilidade, tem uma penetração imediata no SNC agindo rapidamente no controle das crises, a sua redistribuição ocorre de forma rápida para outros tecidos causando queda nos níveis sérico e cerebral em cerca de 20 minutos, necessitando de administração de outras drogas em caso da possibilidade de refratariedade (CASELHA; MANGIA, 1999). Os benzodiazepínicos mais utilizados como primeira escolha no tratamento em Status epilepticus são lorazepam, diazepam, midazolam e clonazepam (TRINKA et al.,2016).

O fenobarbital é um barbitúrico de ação prolongada, que reduz a excitabilidade neuronal tem ação anticonvulsivante por aumentar a inibição mediada pelo GABA, intensifica a transmissão GABAérgica no tronco encefálico suprimindo o sistema de ativação reticular provocando amnésia, perda de consciência e sedação, e nos neurônios motores da medula espinhal esse aumento GABAérgica causa relaxamento dos músculos e suprime reflexos (HAMOY,2011).

No presente estudo os traçados eletroencefalográficos constataram que utilização prévia de 10 mg/kg i.p. de fenobarbital não evitou de forma adequada a presença de disparos no cérebro dos animais em convulsão com mostra a Figura 4B. Mantendo o padrão de disparo de alta amplitude na primeira e segunda parte do traçado, no entanto, diminuindo a frequência do fenômeno. O que corrobora com o trabalho do Hamoy (2011), que demonstrou no ECG a amplitude do disparo mantida e a frequência diminuída em animais com quadro de convulsão já estabelecido induzido por cunaniol, não obtendo um bom controle do quadro.

Em dose terapêutica, o FNB controla quadros de convulsões tônico-clônicas generalizadas e convulsões parciais simples com sintomas motores, formas de epilepsia focal, bem como na ansiedade e na insônia (BARCELOS, 2007). Além disso, também suprime a fase tônica da resposta ao modelo de eletrochoque e controla as convulsões após a aplicação de pentilenotetrazol (VARONA et al.,2000; HAMOY,2011).

A fenitoína é um barbitúrico anticonvulsivante não sedativo amplamente utilizado em nosso meio para o controle e/ou prevenção de crises convulsivas em adultos e crianças (FIRMINO,2007). A PHT foi testada de forma racional em um sistema adequado de resposta animal, onde a leitura biológica tinha grandes semelhanças com os sintomas clínicos dos pacientes com convulsões (HESSELINK,2017).

Contudo, neste trabalho, a fenitoína teve menor eficiência na crise convulsiva após aplicação da lidocaína mantendo amplitude e intensidade dos disparos nos traçados

eletroencefalográficos demonstrados na figura 4C, não prevenindo os desencadeamentos das convulsões. O que comprova que, esta droga tem menores índices de controle nos casos de distúrbios tóxicos, metabólicos ou na anóxia (CASELHA; MANGIA, 1999).

#### **5.4 Caracterização dos registros Eletromiográficos de animais em convulsão**

Ao traçado eletromiográfico, após a aplicação da lidocaína, durante o quadro convulsivo foi observado contrações musculares intensas no músculo Masseter com oscilações de amplitude demonstrado na figura 6A e no espectograma. A EMG registra os potenciais de ação das fibras musculares saudáveis e patológicos, sendo valiosa no diagnóstico das alterações do sistema e na avaliação dos efeitos terapêuticos (MALTA et al., 2006).

Os animais tratados previamente com diazepam, demonstraram traçados no EMG contrações musculares logo no início após a utilização da droga, que posteriormente devido a ação miorrelaxante do fármaco o traçado se mantém no estado basal observados na figura 6 B. O diazepam é fármaco de ação hipnótico e ansiolítico com efeitos notáveis. Além disso, é um anticonvulsivante e relaxante muscular, que por causa da sua ação miorrelaxante foi usado também no tratamento de tétano (FIRMINO et al., 2012)

O efeito do fenobarbital observado no músculo está demonstrado na figura 6 C, o medicamento causa relaxamento músculos e suprime os reflexos devido o aumento da transmissão GABAérgica nos neurônios da medula espinhal (HAMOY, 2011). Nesse trabalho evidenciamos, que houve manutenção das contrações com menor amplitude, ocorrendo miorrelaxamento menos intenso após aplicação da lidocaína que pode ser constatado no eletromiograma. No presente estudo, a fenitoína teve menor controle nas contrações no quadro convulsivo após administração da lidocaína, uma vez que o músculo apresentou maior excitabilidade como demonstrado EMG Figura 6D, não foram encontrados dados na literatura para elucidar o PHT como miorrelaxante.

A fenitoína é uma das drogas usadas no tratamento de convulsões eficaz no início precoce da doença, mas a dosagem devido à sua janela terapêutica estreita e desafiadora. Em concentrações elevadas, a droga aumenta o risco de neurotoxicidade do órgão e em baixas concentrações o controle de convulsões corre risco de não ser eficaz (WELZEL et al., 2019).

## 6 CONCLUSÃO

Neste trabalho investigamos parâmetros comportamentais, eletroencefalográficos e eletromiográficos da convulsão induzida pela dose tóxica de lidocaína e a resposta dos benzodiazepínicos. E a partir dos dados obtidos conclui-se:

1. Que lidocaína na sua dose tóxica induziu alterações comportamentais progressiva, ao passo que as características observadas não obedeceram a uma ordem constante de surgimento, estando presentes: Imobilidade, eriçamento de vibrissas, Tônia dos membros anteriores, embandeiramento de cauda, incoordenação, perda do reflexo postural, convulsão tônico clônica, opstótono com a cabeça e morte súbita.
2. Os traçados eletroencefalográficos apresentaram alterações características de atividades cerebrais no quadro convulsivo induzido pela dose tóxica da droga nos animais, com variações de amplitude que caracterizou quadro convulsivo e apresentou média de potência que demonstrou diferença estatística em relação ao grupo controle e o grupo pentilenotetrazol. Mantendo estreita relação com modelos experimentais quimioconvulsivantes
3. A eletromiografia demonstrou atividade da musculatura masseter durante o quadro induzido por lidocaína.
4. No tratamento com anticonvulsivantes benzodiazepínicos, o Diazepam e os barbitúricos fenobarbital e fenitoína demonstram diferenças estatísticas na resposta do controle da deflagração do quadro convulsivo. No qual, o diazepam foi a droga que controlou de maneira eficiente o desencadeamento das convulsões. A fenitoína e o fenobarbital não controlaram satisfatoriamente o desencadeamento dos quadros convulsivos. Tendo em vista que o fenobarbital não controlou a presença de disparos no traçado eletroencefalograficos, todavia, aumentou o intervalo dos mesmos, diminuindo a frequência de repetição do fenômeno. A Fenitoína foi a que menos teve efeito no controle dos disparos no traçado eletroencefalográfico das convulsões provocadas por doses tóxicas de lidocaína.

## REFERÊNCIAS

- AMARAL, J. L. G. et al. **Guia de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP – EPM: Anestesiologia e Medicina intensiva**. 1 ed. São Paulo: Editora Manole LTDA, 2011,
- ANDRADE, S. F.; SILVA, D. A ;VILELLA, G. T. A. Infusão intravenosa de fenitoína sódica a 5% em uma cadela em status epilepticus refratário ao tratamento com Diazepam. **Acta Veterinária Brasileira**, v.7, n. 1, p. 389-391, 2013.
- ARTHUR, G. R. **Pharmacokinetics of Local Anesthetics**. v. 81. Berlin: Strichartz GR ed, 1987.
- BALUGA, J.C. et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? **Allergol. Immunopathol**, v. 30, n.1, p. 9-14, jan./fev., 2002.
- BASSANTA, A. D; SPROESSER, J. G; PAIVA, G. Estimulação neural transcutânea (“TENS”): sua aplicação na disfunções temporomandibulares. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, v. 11, p. 16-109, 1997.
- BARBOSA, M. P L., et al, **Conduta na intoxicação por anestésicos locais** Rev Med Minas Gerais, v. 20, n. (4 supl 1), p. S24 – S30, 2010
- BARCELOS; C. C. **Efeitos neuromusculares do atracúrio e do rocurônio em ratos pré-tratados com carbamazepina e fenobarbital**. Estudo in vitro e in vivo. Dissertação. 2007. 76f. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- BATCHELOR, H.; APPLETON, R.; HAWCUTT, D. B. Comparing paediatric intravenous phenytoin doses using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling software. **Seizure**, v. 33, p. 8-12, 2015.
- BERNIK, M. A; SOARES, M. B. M; SOARES, C. N. Benzodiazepinics: patterns of use. tolerance and dependence. **Arquivo Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 131-137, mar., 1990.
- 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.
- BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, B. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012.
- CARVALHO, R. W. F; PEREIRA, C. U; ANJOS, E. D. et al. Anestésicos Locais: Como Escolher e Prevenir Complicações Sistêmicas. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 51, p. 113-120, 2010.
- CARVALHO, J. C. A. Farmacologia dos anestésicos locais. **Revista Brasileira Anesthesiol**, v. 44, n. 1, p. 75-82, 1994.
- CASELLA E. B; MÂNGIA, C. M. F. Management of acute seizure episodes and status epilepticus in children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, p. 197-206, 1999.

CAVALCATE, V. O. et. al. Agentes e procedimentos anestésicos no tratamento das dores de origem muscular. **Revista Med., São Paulo**, v. 80, edição especial pt.2, 2001

CHENG, J.; OHNMACHT, C.; HAGE, D. S. Studies by biointeraction chromatography of binding by phenitoinmetabolities to human serum albumin. **Journal of Chromatography B**. v. 836, n. 1, p. 83- 91, set., 2006.

CLAYTON, B.; STOCK, Y. **Fundamentos de farmacologia**. Lisboa: Lusociência, 2002.

DONALD, M. J., DERBYSHIRE, S. **Lignocaine toxicity; a complication of local anaesthesia administered in the community**. *Emerg Medicine Journal* 2004;21: 249 – 250.

DE TOLEDO, J.C. Lidocaine and seizures. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 22, n. 3, p. 320-322, jun., 2000.

FADIEL, A.; SONG, J.; TIVON, D. et al.. Phenytoin is an estrogen receptor alpha-selective modulator that interacts with helix 12. **Reproductive Sciences**, v. 22, n. 2, p. 55-146, fev., 2014.

FINUCANE, B. T. **Allergies to local anesthetics- the real truth**. **Canadian Journal of Anesthesiology** v 50, n 9, p 869 – 874, 2003

FIRMINO, F. Therapeutical potential of the phenytoin in the cicatrization of radiotherapy lesions. **Escola Anna Nery Revista Enfermagem**, v. 11, n. 1, p. 9-143, mar., 2007.

FIRMINO K. F.; ABREU, M.H.N.G.; PERINI, E. et al. Use of benzodiazepines in local public health services in Coronel Fabriciano in the State of Minas Gerais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 157-166, 2012.

FISHER, R. S.; ESKOLA, J.; BLUM, D. et al. Open label pilot study of oxcarbazepine for inpatients under evaluation for epilepsy surgery. **Drug Development Research**, v. 38, p. 43-49, 1998.

FURTADO, D. P. **Efeito do estresse no limiar convulsivo após administração de lidocaína e articaína em ratos wistar**. 2006. 72f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas), Universidade Federal do Espírito Santo, 2006.

GUERREIRO, C. A. M História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepilépticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiol**, v. 12, p. 18-21, 2006.

HAAS D. A., **Drugs in dentistry**. In: **Compendium of pharmaceuticals and specialthes (CPS)**. 37th ed. Canadian Pharmaceutical Association; 2002. p. L26-L29.

HAMOY, M. **Caracterização comportamental e eletroencefalográfica das convulsões induzidas pelo cunaniol e acetato de cunaniol extraídos das folhas de clibadium sylvestre, um modelo de convulsão generalizada experimental em ratos (Wistar)**. 2011. 148f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2011.

HESSELINK, J.; KOPSKY, D. J. Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action. **Journal Neurology**, v. 264, p. 1617–1621, 2017.

JUNIOR, J. O. C. A. **Manual Teórico de Anestesiologia para Alunos de Graduação**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2001.

KATZUNG, B.; TREVOR, A.; MASTERS, S. Sedative-hipnotic drugs. In: KATZUNG, B., TREVOR, A. MASTERS, S. **Basic and clinical pharmacology**. 11 ed. New York: McGraw-Hill, 2009, p. 318-333.

LÖSCHER, W.; SCHMIDT, D. Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. **Epilepsy Research**, v. 2, n. 3, p. 145-181, 1988.

MAJAK, K.; PITKANEN, A. Do seizures cause irreversible cognitive damage? Evidence from animal studies. **Epilepsy & Behavior**, v. 5, p. 35-44, 2004.

MALAMED, S. F., **Manual de anestesia local**. 6 ed.: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013

\_\_\_\_\_, S. F. **Manual de anestesia local**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

MALTA, J et al. Eletromiografia aplicada aos músculos da mastigação. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 14, n. 2, p 106-107, 2006.

MARESCAUX, C.; MICHELETTI, G.; VERGNES, M. A model of chronic spontaneous petit mal-like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures. **Epilepsia**, v. 25, p. 326-331, 1984.

NALOTO, D. C. C; LOPES F. C.; FILHO S. B., et al. Bergamasch CC. Prescription of benzodiazepines for adults and older adults from a mental health clinic. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21 n. 4, p. 1267-1276, 2016.

NORDON, D.G.; HÜBNER, C.V.K. Prescrição de benzodiazepínicos por clínicos gerais **Diagn Tratamento**, v.4, n. 2, p. 9-66, 2009.

PAIVA, L. C. A.; CAVALCANTI, A. L. Anestésicos locais em odontologia: uma Revisão de Literatura. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 11, n. 2, p. 35-42, jun., 2005.

PEDROSO, M. F., **Eplepsia experimental e fármacos antiepiléticos: efeito na memória espacial e na potenciação de longa duração induzida in vitro**. 2005 tese (Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul) p.1-13.

RANG, H.; DALE, M. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

RUETSCH, Y.A., BÖNI, T., BORGEAT, A. From **cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs**. *Curr Top Med Chem* v.1 n. 3 p. 175-182, 2001

SANTAELLA, G. **Soluções anestésicas locais: uma revisão de literatura.** 2011. TCC (Curso de Graduação em Odontologia), Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.

SHAIKH; A. S.; LI, Y.; CAO, L. et al. Analysis of phenytoin drug concentration for evaluation of clinical response, uncontrolled seizures and toxicity. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 31, p. 1697-1700, jul., 2018.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. **Applied Biopharmaceutics & pharmacokinetics.** United States: Editora McGraw-Hill, 1999.

TEIXEIRA, A. S. M. B. **Epilepsia manejo terapêutico em cães e gatos.** 2014. 64f. Dissertação. (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) Escola Universitária Vasco da Gama Coimbra, 2014.

TORRIANI, C; Cyrillo, F. N. Conceitos básicos e aplicabilidade clínica. **Revista Fisioterapia UniFMU.** vol. 1, p. 8-11, 2003.

TRINKA, E.; REETTA, K. 25 years of advances in definition, classification and treatment of status epilepticus. **Seizure**, v. 44, p. 65-73, jan., 2017.

TURSKI, W. A.; CAVALHEIRO, E. A.; COIMBRA, C. et al. Only certain antiepileptic drugs prevent seizures induced by pilocarpine. **Brain Res.**, v. 434, p. 281-305, 1987.

TURSKI, W. A.; CAVALHEIRO, E. A.; BORTOLOTTI, Z. A., et al. Seizures Produced by Pilocarpine in mice: A Behavioral, Electroencephalographic and Morphological Analysis. **Brain Res.**, v. 321, p. 237-253, 1984

VARONA, J.; ESCRIBANO, E.; MARTÍN-CALDERÓN, J. L. Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el Laboratorio. **Revista DiagnBio [online]**, Madrid, v. 50, n. 1, jan./mar., 2001. Disponível em: <[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003479732001000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003479732001000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)>. Acesso em: 05 dez. 2018.

VELISK L., KUBOVA, H.; POHL, M., et al. Pentylentetrazol-induced seizures in rats: an ontogenetic study. **NaunynSchniedebergsArcPharmacol**, v. 346, p. 588-591, 1992.

VIANNA, L. E. C. G. **Introdução a Neurologia Veterinária.** 3 ed. Seropédica: Imprensa Universitária, 2000.

WELZEL, T.; ZIESENITZ, V. C.; WALDVOGEL, S., et al. Use of a personalized phenytoin dosing approach to manage difficult to control seizures in an infant with a SCN2A mutation. **Eur J Clin Pharmacol. January**, v. 346, n. 5, p. 91-588, 2019.

WILSON A. W; DEACOCK, S.; DOWNIE I. P. Allergy to local anaesthetic: the importance of thorough investigation. **Brazilian Dental Journal**, v. 188, p. 120-122, 2000.

## ANEXO A – Folha de aprovação da Comissão de Ética



**UFPA**  
Universidade Federal do Pará

**Comissão de Ética no**  
**Uso de Animais**

**CERTIFICADO**

^ Certificamos que a proposta intitulada "Análise eletroencefalográfica e comportamental da convulsão provocada por anestésico local.", protocolada sob o CEUA nº 6907241117 (ID 000831), sob a responsabilidade de **Moisés Hamoy** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pará (CEUA/UFPA) na reunião de 03/05/2018.

We certify that the proposal "Electroencephalographic and behavioral seizure analysis caused by local anesthetic.", utilizing 27 Heterogenics rats (27 males), protocol number CEUA 6907241117 (ID 000831), under the responsibility of **Moisés Hamoy** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Para (CEUA/UFPA) in the meeting of 05/03/2018.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 12/2017 a 12/2018

Área: Instituto de Ciências Biológicas

Origem: Laboratório de Farmacologia e toxicologia de produtos naturais

Espécie: Ratos heterogênicos

sexo: Machos

Idade: 4 a 5 meses

N: 27

Linhagem: wistar

Peso: 240 a 280 g

Local do experimento: Laboratório de farmacologia de toxicologia de produtos naturais

Belé, 04 de maio de 2018

*M<sup>a</sup> Vivina B. Monteiro*

Profa. Dra. Maria Vivina Barros Monteiro  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal do Pará

*Vanessa Joia de Mello*

Profa. Dra. Vanessa Joia de Mello  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal do Pará

**APÊNDICE A – ARTIGO****ANÁLISE ELETROENCEFALOGRÁFICA E COMPORTAMENTAL DA CONVULSÃO PROVOCADA POR ANESTÉSICO LOCAL**Alisson Santos de Souza<sup>1</sup>, Eliniete de Jesus Fidelis<sup>2</sup>, Moisés Hamoy<sup>3</sup>**RESUMO**

Os anestésicos locais foram descobertos em 1860, extraíndo cocaína das folhas de *Erythroxylon coca*. A lidocaína foi sintetizada por Löfgren, em 1943 dando início ao uso dos anestésicos locais do tipo amida. Atuam sobre a membrana celular e bloqueiam reversivelmente a condução nervosa. Se uma grande quantidade de anestésico local atingir a corrente sanguínea, complicações relacionadas à dose serão perceptíveis tanto no sistema nervoso central, quanto no coração, a agitação pode ser o primeiro sinal de intoxicação, pois a ação é mais rápida sobre os neurônios inibitórios, causando convulsão de acordo com a concentração plasmática. Os parâmetros comportamentais, encefalográficos e eletromiográficos da convulsão induzida pela dose tóxica de lidocaína e a resposta aos anticonvulsivantes foram analisados. Foi realizado um estudo experimental em 27 ratos wistar adultos de 200 a 290g tratados com 20mg/kg de lidocaína por via intraperitoneal. Após a administração da lidocaína, as alterações comportamentais dos animais e a evolução da crise convulsiva foram observados por 60 minutos. As alterações nos traçados eletroencefalográficos apresentaram traçados com variações de amplitude que caracterizou quadro convulsivo e da atuação das drogas no controle das convulsões. No que diz respeito às drogas anticonvulsivantes, o diazepam foi a drogas mais eficiente no controle das convulsões. O fenobarbital não controlou de forma adequada a convulsão, porém diminuiu a frequência de repetição do fenômeno. A fenitoína foi a que teve menor efeito no controle dos disparos no traçado eletroencefalográfico das convulsões provocadas por doses tóxicas de lidocaína.

**Palavras-Chave:** Lidocaína. Toxicidade. Convulsão.

## ABSTRACT

Local anesthetics were discovered in 1860, by the extraction of cocaine from *Erythroxylon coca* leaves. Lidocaine was synthesized by Löfgren in 1943, giving rise to the use of amide-type local anesthetics. They act on cell membranes and reversibly block nerve conduction. If a large amount of local anesthetic reaches the bloodstream, dose-related complications will be noticeable both in the central nervous system and in the heart. Agitation may be the first sign of intoxication, since anesthetics act first upon inhibitory neurons, possibly leading to seizure depending on plasma concentration. The behavioral, encephalographic and electromyographic parameters of seizure induced by toxic doses of lidocaine and the response to anticonvulsants were analyzed in this research. An experimental study was conducted in 27 adult Wistar rats weighing 200 to 290g treated with 20mg/kg lidocaine intraperitoneally. After lidocaine administration, behavioral changes and the evolution of convulsive crisis were observed for 60 minutes. Changes in the electroencephalographic records presented activity with variations of amplitude that characterized the convulsive event and performance of the drugs upon crisis control. With regard to the anticonvulsant drugs, diazepam was the most effective drug in controlling seizures. Phenobarbital did not adequately control convulsions, but decreased repetition frequency of the phenomenon. Phenytoin had the least effect on peak control in the electroencephalographic record of seizures caused by toxic doses of lidocaine.

**Keywords:** Lidocaine. Toxicity. Seizure.

## 1.INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais foram descobertos em 1860, quando Nieman extraiu cocaína das folhas de *Erythroxylon coca*, sendo utilizada pela primeira vez em 1884 para realizar anestesia tópica do olho. Em 1943, a lidocaína, derivada do ácido dietil-aminoacético, foi sintetizada por Löfgren, dando início ao uso dos anestésicos locais do tipo amida, os quais são tidos como relativamente isentos de reações alérgicas (CARVALHO, 1994).

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).

Os anestésicos são substâncias que atuam sobre a membrana celular e bloqueiam reversivelmente a condução nervosa, sendo possível a completa recuperação. Normalmente, a membrana plasmática é totalmente permeável ao potássio e quase impermeável ao sódio, pois o potencial de repouso das células depende disso. O mecanismo de ação dos anestésicos locais consiste em interromper a condução do estímulo nervoso bloqueando a condutância dos canais de sódio e, dessa forma, impedindo o surgimento do potencial de ação. Tal ligação dos fármacos aos canais de sódio depende da conformação do canal (CARVALHO, 1994).

Estes fármacos podem ser administrados por via tópica (gel, creme ou aerossol), ou injetável (infiltração, bloqueio de campo ou de nervo, intravenosa, raquidiana ou epidural e bloqueio espinhal) conforme orientação clínica (FURTADO, 2006).

Os efeitos clínicos dos anestésicos locais variam de acordo com a estrutura química do fármaco, sendo estabelecidas três partes principais na estrutura geral: o radical aromático, a cadeia intermediária e o grupo amina. O primeiro é a porção lipossolúvel da droga, responsável pela penetração no nervo, o segundo é considerado o esqueleto da molécula, é responsável pela potência e toxicidade do fármaco. Já o terceiro é a porção ionizável da molécula, fato que possibilita a manipulação (CARVALHO, 1994).

Em relação à toxicidade, afirma-se que as principais membranas são as do sistema nervoso central e do coração, ao passo que deve-se levar em consideração o fato de quanto maior a potência, maior a toxicidade do anestésico local, posto que a sensibilidade do Sistema Nervoso Central (SNC) é maior que a do Sistema Cardiovascular.

Existem importantes sinais clínicos para diagnóstico de intoxicação, tais como: zumbidos, distúrbios visuais, abalos musculares, convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. A fisiopatologia da intoxicação envolve o predomínio da atividade excitatória com grande consumo de oxigênio e consequente acidose (AMARAL, 2011).

Dentre os anestésicos locais comercializados, os mais utilizados são a lidocaína, a prilocaína, a mepivacaína e a bupivacaína. Incluem-se ainda a articaína, a ropivacaína e a levobupivacaína, sendo estas duas últimas, alternativas mais seguras para a bupivacaína, por apresentar menos toxicidade sistêmica (PAIVA; CAVALCANTI, 2005). A lidocaína é menos tóxica que a bupivacaína.

Este estudo tem como objetivo geral estabelecer os parâmetros comportamentais e encefalográficos da convulsão induzida pela dose tóxica de lidocaína e a resposta aos anticonvulsivantes benzodiazepínicos em ratos. E como objetivos específicos: analisar o padrão comportamental da convulsão provocada pela intoxicação por lidocaína, analisar as características do traçado eletroencefalograma e atividade da musculatura durante a manifestação convulsiva e verificar a resposta da convulsão induzida por lidocaína aos anticonvulsivantes.

A lidocaína é uma aminoetilamida, o protótipo dos anestésicos locais amídicos, produz anestesia mais rápida, intensa, prolongada e ampla do que as concentrações equivalentes da procaína é uma alternativa para indivíduos sensíveis aos anestésicos locais do tipo éster. O fármaco é absorvido rapidamente depois da administração parenteral e pelos trato respiratório e gastrintestinal (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Nas concentrações entre 0,5 e 2%, o fármaco apresenta um rápido início de ação e um intenso bloqueio nervoso sem vasoconstritor de 30 a 60 minutos e de 90 minutos com vasoconstritor (DONALD; DERBYSHIRE, 2004). Uma solução de 1 a 1,5 % é efetiva e produz bloqueio motor adequado, nos nervos periféricos e uma solução a 2% parece ser mais efetiva na anestesia espinal (RUETSCH; BONI; BERGEAT, 2001). A dose máxima recomendada de lidocaína é de 4,4mg/Kg de peso associado ou não a vasoconstritor, a dose máxima absoluta é de 300mg por aplicação (MALAMED, 2013).

Além das preparações injetáveis, a lidocaína é formulada para uso tópico, oftálmico, nas mucosas e transdérmico. Está disponível na forma adesivo transdérmico de lidocaína, usado para aliviar a dor associada à neuralgia pós-herpética e o adesivo oral para aplicação nas membranas mucosas da boca antes de procedimentos odontológicos superficiais;

combinação de lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%) em um curativo oclusivo usado como anestésico antes das punções venosas, da remoção de enxertos cutâneos e da infiltração dos anestésicos na região genital (GOODMAN; GILMAN, 2012).

A lidocaína combinada com tetracaína em uma formulação que gera uma "casca" é aprovada para analgesia local tópica antes de procedimentos dermatológicos superficiais como injeções de preenchimento e tratamentos a base de laser. Esta mesma combinação é uma formulação que gera calor sob exposição ao ar, que é utilizada antes do acesso venoso e procedimentos dermatológicos superficiais, tais como a excisão, eletrodessecação e biópsia por raspagem de lesões cutâneas. Embora a lidocaína seja eficaz quando usada sem vasoconstritor, a epinefrina reduz a taxa de absorção e com isto permite diminuir os efeitos tóxicos e prolonga a duração da ação anestésica (GOODMAN; GILMAN, 2012)

A lidocaína é desalquilada no fígado pelas CYP em monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida, que podem ser metabolizadas adicionalmente em monoetilglicina e xilidida. A monoetilglicinaxilidida e glicina xilidida conservam atividade anestésica local. Nos seres humanos, cerca de 75% da xilidida são excretados na urina sob a forma do metabólito subsequente 4-hidroxi-2,6-dimetilalanina (ARTHUR, 1987).

A lidocaína é metabolizada no fígado pelo sistema microssomal e menos de 10% é excretada de forma inalterada na urina (DONALD; DERBYSHIRE, 2004). Eliminada de uma forma bifásica com rápida queda na concentração plasmática inicialmente seguida por queda mais lenta sua meia vida de eliminação varia de 8 a 17 minutos, a fase rápida, e de 87 a 108 minutos, a fase lenta (DE TOLEDO, 2000).

As aplicações clínicas da lidocaína como anestésico local pode ser usada em quase todas as situações onde for necessário produzir anestesia local de duração intermediária. E também é usado como agente antiarrítmico (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Embora sejam bastante seguros, uma das maiores preocupações com uso de anestésicos locais refere-se à toxicidade sistêmica, caso sejam usados sem precaução (McLURE; RUBIN, 2005). A toxicidade ocorre pela função direta da absorção sistêmica destas drogas levando a uma elevação da concentração plasmática em curto período de tempo (HAAS, 2002).

O primeiro caso de alergia a anestésicos locais foi descrito na literatura em 1920, 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 hipersensibilidade já foram descritos, entretanto, poucos pacientes desenvolveram anafilaxia (BALUGA et al., 2002).

Diante disso, evidencia-se que a lidocaína é um agente anestésico amplamente utilizado e, talvez por isso, é também o mesmo com maior incidência de intercorrências sistêmicas (BROSH-NISSIMOV, 2004).

Os efeitos tóxicos da lidocaína observados com o aumento progressivo das doses são os seguintes: sonolência, tinido, disgeusia, vertigem e tremores. À medida que a concentração plasmática aumenta, o paciente apresenta convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. Pontua-se que quanto se eleva a concentração do anestésico no SNC, existe uma depressão desses circuitos, porém, a depressão dos inibitórios predomina. Nesse momento, manifestam-se sinais de excitação, inclusive a convulsão. É importante observar que se trata apenas de um desequilíbrio de forças, haja vista que os circuitos excitatórios também estão inibidos (CARVALHO, J. C. A., 1994).

Além de bloquear a condução nos axônios do sistema nervoso periférico, os anestésicos locais interferem nas funções de todos os órgãos nos quais há transmissão ou condução dos impulsos. Desse modo, esses fármacos produzem efeitos importantes no SNC, nos gânglios autônomos, na junção neuromuscular e em todos os tipos de músculos. O risco acarretado por essas reações adversas é proporcional à sua concentração atingida na circulação. Em geral, dentre os anestésicos locais com centros quirais, o S-enantiômero é menos tóxico que o R-enantiômero (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Depois da absorção, os anestésicos locais podem causar estimulação do SNC evidenciada por inquietude e tremor, que tem a possibilidade de progredir para convulsões clônicas. Em geral, quanto mais potente for o anestésico, menor o intervalo necessário à iniciação das convulsões. Desse modo, as alterações da atividade do SNC são previsíveis, com base no agente anestésico local usado e na concentração sanguínea atingida. A estimulação central é seguida de depressão e o óbito geralmente é causado por insuficiência respiratória (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Os Anestésicos locais cruzam a barreira hematoencefálica, fato que leva a alterações precoces. Os anestésicos locais têm sido usados para tratar status epilepticus por causa do seu efeito de concentração dependente nas convulsões. Os baixos níveis sanguíneos diminuem o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo e a atividade elétrica, sendo potentes anticonvulsivantes. Ao contrário, em altos níveis, atuam como pró-convulsivantes, usualmente levando a convulsões generalizadas. Se o nível sérico da droga continua a

aumentar, as vias inibitórias e excitatórias do SNC são bloqueadas, resultando em generalizada depressão do SNC (BARBOSA, M. P. L., et al 2010).

O efeito estimulatório é o resultado de mais sensibilidade dos neurônios inibidores corticais aos bloqueadores de impulso, causando depressão dos centros inibitórios cerebrais. Essa estimulação pode causar as convulsões tônico-clônicas. Um sistema circulatório hiperdinâmico pode aumentar os efeitos tóxicos do fármaco ao causar o aumento do fluxo sanguíneo e distribuição ao cérebro e diminuir sua depuração devido à distribuição para regiões longe do fígado. Assim, por exemplo, as convulsões aumentam a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco e diminuem a depuração corpórea total.

Conforme o que é disposto pela literatura especializada, a intoxicação por anestésicos locais ocorre, na maioria dos casos, por injeção extravascular excessiva ou intravascular inadvertida, podendo, inclusive, variar mediante o nível de absorção, metabolização da droga e redistribuição tissular. Dessa forma, afirma-se que a concentração plasmática da droga depende da velocidade de absorção, distribuição e eliminação (CARVALHO et al., 2010).

A injeção intravascular pode ocorrer nos mais variados tipos de técnicas de anestesia local, dentre as quais citam-se: as infiltrativas, intra-óssea, intrabucal, e bloqueios. Estudos sugerem que vasos sanguíneos são atingidos com frequência de 3,2 a 19% (CARVALHO et al., 2010).

Destaca-se que o desencadeamento de reação à sobredosagem por algum fármaco depende de fatores intrínsecos à droga e ao paciente. Dentre os relacionados ao paciente despontam a idade, peso, gênero, genética, presença de comorbidade. Dentre os relacionados à droga enquadram-se a vasoatividade, concentração, dose, via e velocidade de administração. (MALAMED, 2005)

A intoxicação é manifestada por sinais sistêmicos clássicos como a dormência perioral, taquicardia, hipertensão, sonolência, confusão, tinido e gosto metálico. Conforme a evolução pode-se observar tremores, alucinações, hipotensão e bradicardia. Tardamente, observa-se inconsciência, convulsões, disritmias e parada cardio-respiratória (CARVALHO et al., 2010).

A literatura divide as intoxicações por anestésicos locais em dois grandes grupos: reações farmacológicas e reações idiossincráticas. O primeiro são reações dose-dependente e previsíveis conforme farmacologia das drogas. O segundo são consideradas reações não esperadas, mais raras e mais sérias, pois não podem ser previstas pela farmacologia das drogas (WILSON, 2000).

Dentre as complicações decorrentes da anestesia local as principais são a lipotímia, síncope, angina pectoris, hipotensão postural, broncoespasmo, reação anafilática e infarto do miocárdio (CARVALHO, et al., 2010 )

A intoxicação por anestésicos locais envolvem o Sistema Nervoso Central e o Sistema Cardiovascular, diante dos quais a toxicidade sistêmica é caracterizada primariamente por excitação com convulsões tônicas e depressão do SNC, sendo que os níveis séricos de lidocaína acima de 7,5 µg/ml comumente provocam convulsões. (CARVALHO et al., 2010).

Existem numerosos modelos experimentais de epilepsia ou de crises epiléticas em animais. Cada modelo apresenta características próprias quanto à expressão motora, à eletroencefalografia e à resposta a diferentes agentes antiepiléticos, estes estudos são realizados na tentativa entender as alterações estruturais funcionais da doença e propor modelos que devem ser usados de forma padronizada na busca por novos medicamentos antiepiléticos. A maioria destes modelos experimentais sobre epilepsia e drogas antiepiléticas foram feitos principalmente em camundongos e ratos, nos quais as convulsões foram induzidas por meios químicos ou elétricos. (LOSCHER; SCHMIDT,1988; PEDROSO,2005; FIRMINO,2007). Neste trabalho citaremos três exemplos de modelos experimentais de epilepsia induzidos por meios químicos

O Pentilenotetrazol (PTZ) é uma das principais substâncias indutoras de convulsão que são utilizadas na triagem pré-clínica de novos fármacos anticonvulsivantes, que pode resultar em crises generalizadas do tipo ausência, mioclônicas e crises tônico-clônicas, assim sendo sua expressão muito parecida em humanos a estes tipos de epilepsias (MARESCAUX et al., 1984; VELISK et al.,1992; Pedroso, 2005). Essa droga atua inibindo canais de cloreto associados à Amino Gama aminobutirico- GABA, além disso, é um estimulante bulbar, age no centro vasomotor, causando exagerada excitabilidade reflexa, e em doses maiores a convulsão (HAMOY,2011).

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Tipo de Estudo**

Estudo Experimental.

### **2.2 Ambiente da Pesquisa (Local)**

O estudo foi realizado no laboratório de toxicologia e farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, localizada na Rua Augusto Corrêa, 1 - Guamá, Belém - PA, 66075-110, Bairro Guamá em Belém, Pará.

### **2.3 População e Amostra**

Foram utilizados 27 ratos albinos wistar adultos, pesando entre 200g a 290g, provenientes do Biotério do Laboratório de Toxicologia e Farmacologia, com condições de livre acesso à água e alimentação, assim como temperatura ambiente constante e ciclo claro-escuro preestabelecido. Os ratos foram divididos em três grupos de 9 espécimes, sendo observadas e avaliadas 3 variáveis: o estado comportamental, padrão eletroencefalográfico, padrão miográfico.

Para tal, estabeleceu-se uma ordem na qual o primeiro grupo, denominado grupo controle, foi avaliado em seu estado basal. Por conseguinte, no segundo grupo, analisou-se as mesmas variáveis mediante intoxicação por lidocaína, enquanto foram observados por 60 minutos, avaliando-se os efeitos da intoxicação. Por último, o terceiro grupo, no qual as análises se deram em espécimes tratadas com benzodiazepínicos e barbitúricos anteriormente à infusão da dose tóxica do anestésico local.

### **2.4 A droga**

A Lidocaína é um anestésico local, bloqueador rápido dos canais de sódio, ativados ou inativados, existentes nos miócitos especializados do sistema de condução (coração) ou nervos periféricos. Impede a condução de potencial de ação nos axônios sensitivos dos nervos periféricos, quando usada topicamente. A dose tóxica para ratos wistar é de 20 mg/Kg via intraperitoneal.

### **2.5 Coleta de Dados**

Na realização do presente estudo foram utilizados espécimes de ratos albinos wistar, adultos, advindos do biotério do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia da Universidade Federal Do Pará.

#### **2.5.1 Dados comportamentais**

Os animais foram observados por 60 minutos subsequentes à aplicação da lidocaína, sendo avaliado o efeito comportamental, obedecendo-se escalas de classificação

em estágios preestabelecidos pela literatura nos quais os estágios são desmembrados, atribuindo-se um valor para cada manifestação observada e estabelecendo-se correlações com a escala de convulsão.

### 2.5.2 Dados Eletroencefalográficos

O registro dos dados eletroencefalográficos após administração da droga foi efetuado mediante implante e fixação de eletrodos por via cirúrgica. Para isto iniciou-se um procedimento anestésico nos animais via intraperitoneal verificando-se, em seguida, o grau anestésico por meio do reflexo interdigital ou compressão da cauda. Caso o animal não apresentasse reação, foi iniciada a tricotomia e fixação do crânio do animal. Após a assepsia e anestesia, o animal era posicionado em aparelho estereotáxico.

Após a incisão da pele era exposta a superfície óssea do crânio seguindo-se a perfuração do crânio. Foram utilizadas brocas odontológicas nas coordenadas estereotáxicas de Bregma 0,96 mm, latero-lateral +/-2 mm, dorso ventral -2 mm em área do córtex motor do animal. Os eletrodos foram fixados ao crânio do animal seguindo da administração de antibiótico, sendo a realização da obtenção de dados uma semana após a implantação de eletrodos.

### 2.5.3 Dados Eletromiográficos

Para analisar a atividade muscular foram confeccionados eletrodos conjugados a uma distância de 2 mm e comprimento 13mm em aço inox, para implante no músculo masseter.

## 2.6 Análise e representação e dados

Os dados coletados no laboratório foram lançados em uma planilha no programa Excel, previamente elaborada. E em um segundo momento, foram comparados os resultados eletroencefalográficos e comportamentais com padrões predeterminados.

Posteriormente, os dados eletroencefalográficos foram apresentados em estatística descritiva (ANOVA) com base em um critério seguido de teste tukey para detectar as diferenças. Os valores de  $P < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

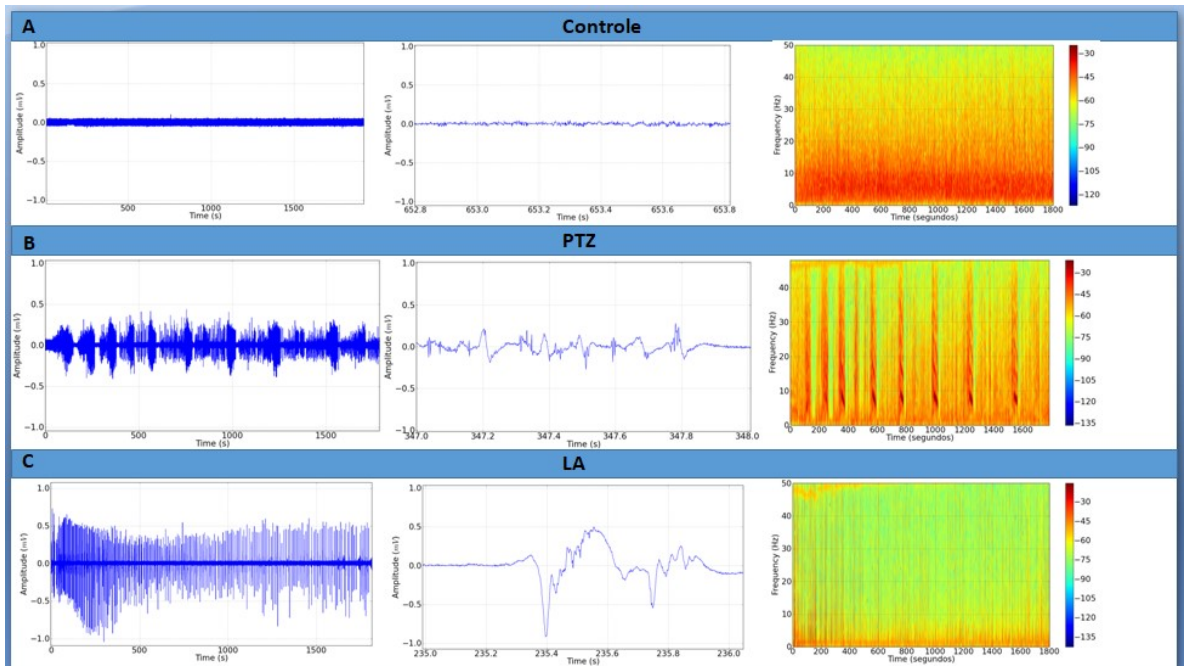
### 3 RESULTADOS

A análise comportamental da exposição à lidocaína foi realizada mediante utilização de 09 ratos wistar albinos adultos com pesando entre 200g e 290g. Tais animais foram expostos à lidocaína na dose de 20mg/kg via intraperitoneal, sendo observados posteriormente por um período de 60 minutos. No período analisado, observou-se padrões comportamentais típicos, bem como o período de latência próprio de cada acontecimento. As características observadas não obedeceram a ordem constante de surgimento, estando presentes a imobilidade e eriçamento de vibrissas, Tônia dos membros anteriores, embandeiramento de cauda, incoordenação, perda do reflexo postural, convulsão tônico clônica, opstótono com a cabeça e morte súbita.

Dentre os achados, destaca-se que o tempo médio de latência para atingir a imobilidade, que foi de  $99,71 \pm 40,40$  segundos, para o eriçamento de vibrissas foi de  $101,7 \pm 39,30$  segundos, para tônica de membros anteriores foi de  $143,9 \pm 85,75$  segundos, para embandeiramento de cauda foi de  $232 \pm 159,2$  segundos, para incoodenação foi de  $232,9 \pm 86,59$  segundos, para perda de reflexo postural foi de  $511,1 \pm 205,5$ , para convulsão tônico-clônica foi de  $544,4 \pm 127,5$  segundos, para opistótono com a cabeça  $919,4 \pm 154,5$ , para óbito foi de  $725,0$  segundos.

Tabela 1- Caracterização comportamental do quadro convulsivo provocado pela intoxicação por anestésico local (lidocaína 20mg/kg) de acordo com a ordem do aparecimento do comportamento. Tempo em segundos

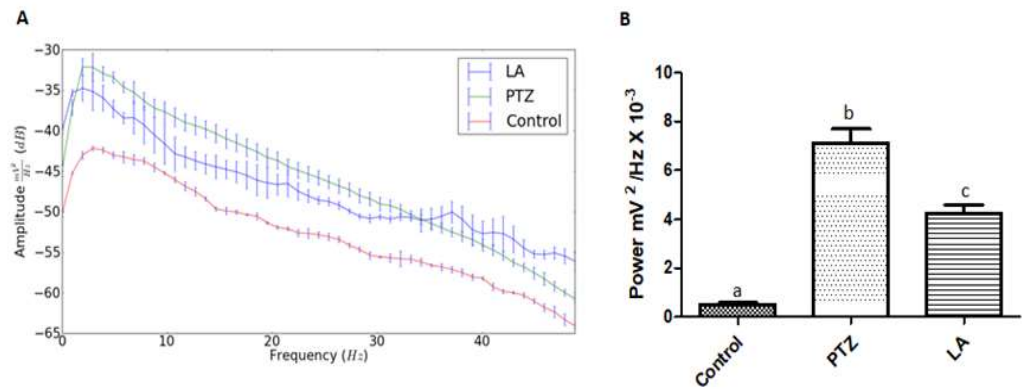
<b>Comportamento</b>	<b>Tempos em Segundos</b>
9. Imobilidade	$99,71 \pm 40,40$
10. Eriçamento de Vibrissias	$101,7 \pm 39,30$
11. Tonia dos membros anteriores	$143,9 \pm 85,75$
12. Embandeiramento de cauda	$232 \pm 159,2$
13. Incoordenação	$232,9 \pm 86,59$
14. Perda do reflexo de postura	$511,1 \pm 205,5$
15. Convulsão tônico-clônica	$544,4 \pm 127,5$
16. Opistotono com a cabeça	$919,4 \pm 154,5$



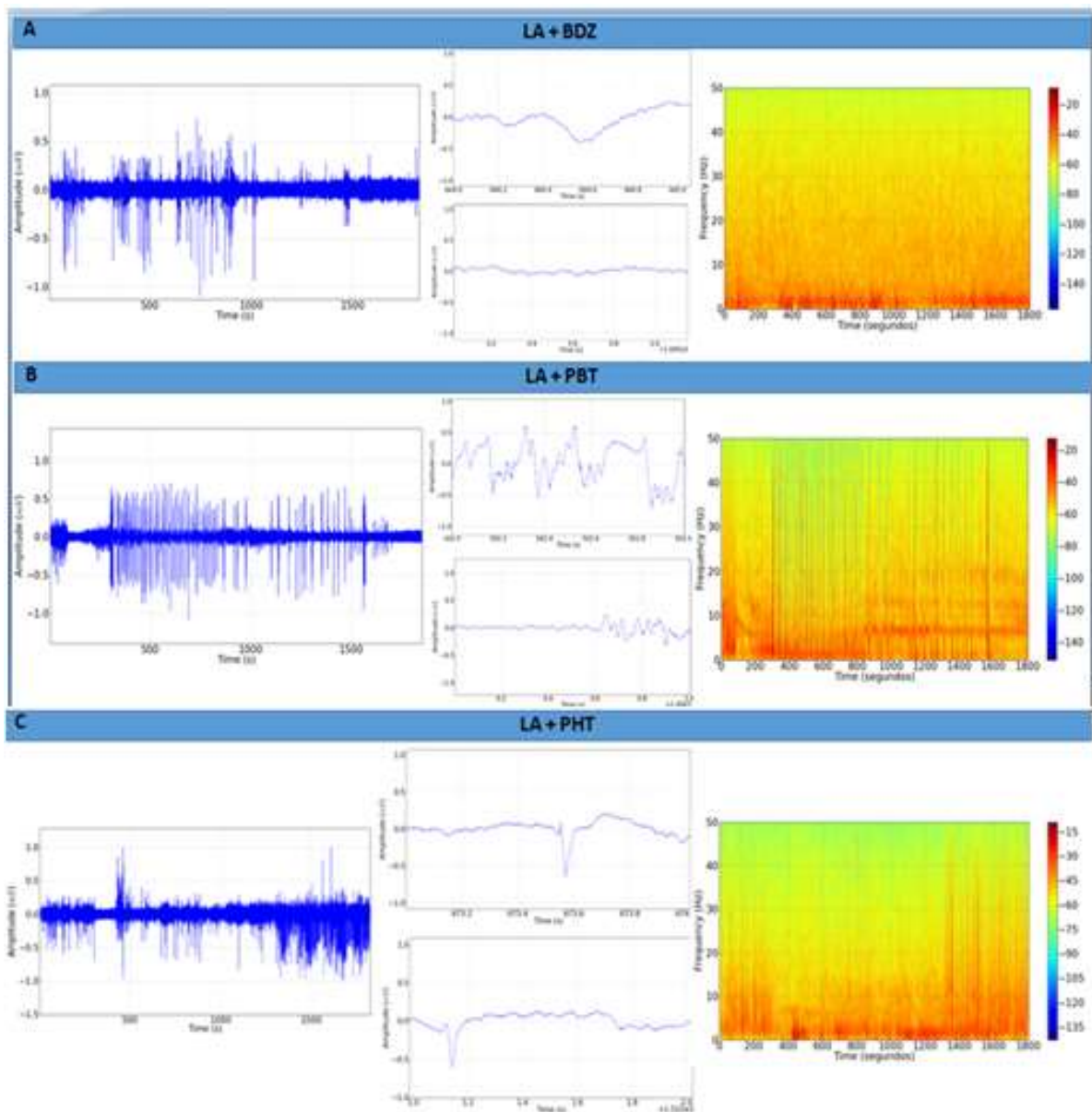
**Figura 1** - Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos. Controle em estado basal do cérebro do rato (A), Atividade eletroencefalográfica alterada pelo pentilenotetrazol (B), registro eletroencefalográfico obtido após administração de dose de lidocaína (C) (registros de 30 minutos).

O eletroencefalograma controle apresenta como característica amplitude baixa, tendo como referência amplitudes abaixo de 0,1 mV, pode ser observado o espectrograma correspondente que a maior concentração de energia estão abaixo de 10 Hz (fig.1A). As potências correspondentes durante os registros obtiveram média de  $0,5008 \pm 0,2259 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  (Figura 2B). No grupo tratado com PTZ puderam-se observar modificações no traçado eletroencefalográfico, a presença de disparos que apresentam amplitudes acima de 0,3 mV (fig 1 B). Após a aplicação do PTZ as convulsões provocadas elevam a potência no registro com média  $7,123 \pm 1,724 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ , que demonstra diferença estatística significativa em relação ao registro controle (fig 2 B). O grupo que recebeu lidocaína apresentaram traçados com variações de amplitude que caracterizou quadro convulsivo (Figura 1C), o grupo apresentou média de potência de  $4,248 \pm 0,9812 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  o que demonstrou diferença estatística para o grupo controle e PTZ (Figura 2B).

No gráfico de distribuição de frequência espectral pode ser observado que as amplitudes são aumentadas pela aplicação do PTZ e da lidocaína, porém nas frequências 34 a 44 Hz não ocorrem diferença entre as amplitudes das drogas, e a partir da frequências 45 a 50 a lidocaína aumenta mais a amplitude (Figura 2A)



**Figura 2** - Gráfico de distribuição de potência espectral indicando as amplitudes para as frequências (A), gráfico indica a potência linear observada durante o registro eeg (B) (n=9).



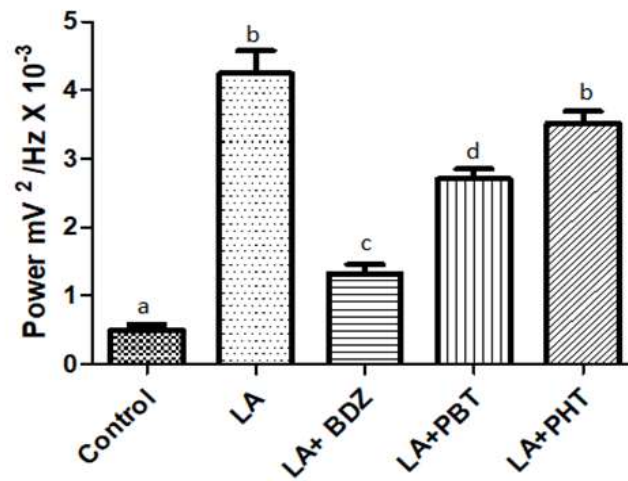
**Figura 3** - Demonstrativos dos traçados electrocorticográficos após a utilização de drogas no controle do quadro convulsivo provocado pela lidocaína. Registros observados após controle das convulsões com diazepam (BDZ)

(A), Registro observado após controle das convulsões com fenobarbital (PBT) (B), registro do controle das convulsões com fenitoína (PHT) (C).

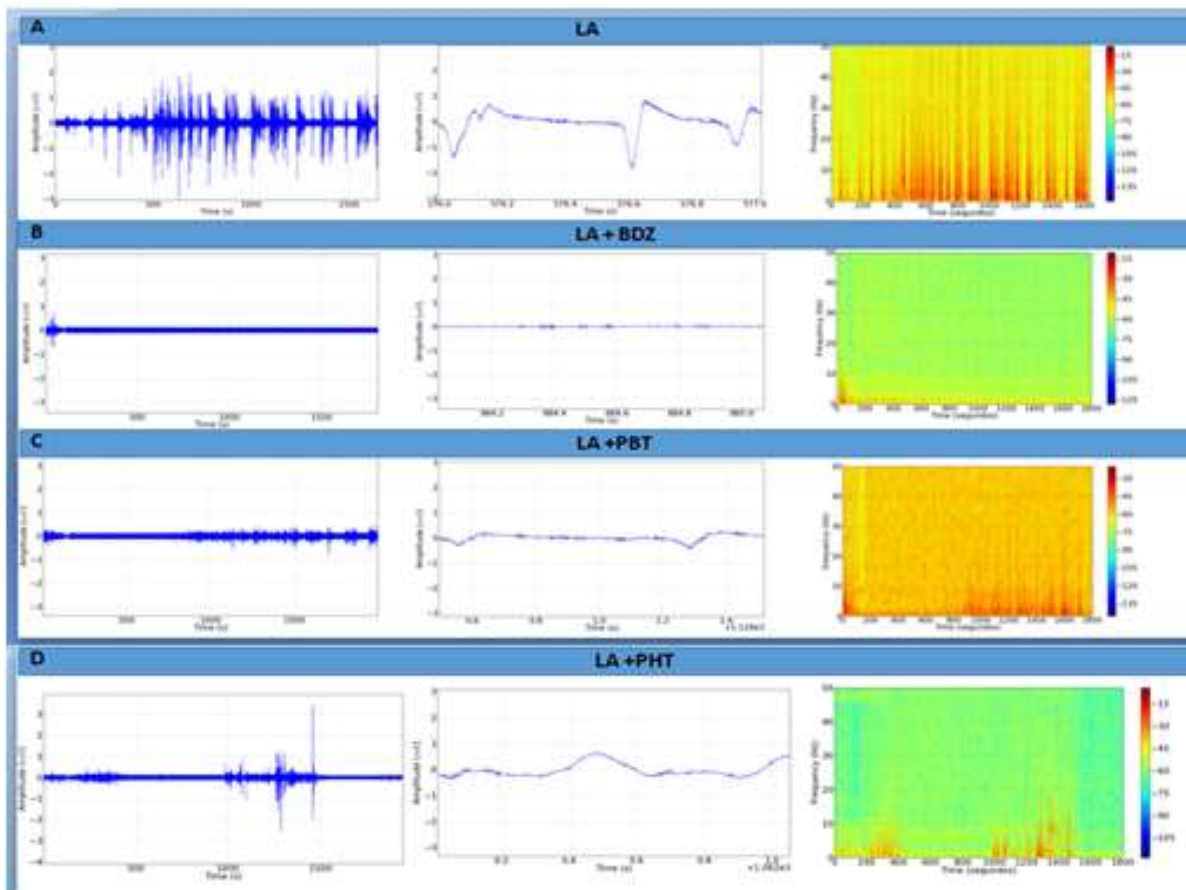
Após a utilização de diazepam (10 mg/kg i.p.) para o controle das convulsões de acordo com os registros (fig. 3 A) ocorre diminuição da atividade de forma mais intensa após 15 minutos da aplicação. A variação de amplitude no traçado nos primeiros 15 minutos foi de 0,5mV. A partir da segunda metade do tempo de 30 minutos de registro observou-se que a amplitude diminuiu para 0,1 mV com poucas variações de amplitude. Demonstrando que o tempo de contato com a droga é um fator importante para o controle dos disparos no cérebro. Em relação à média de potência dos registros o diazepam apresentou  $1,321 \pm 0,3964 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ , mantendo diferença estatística para o grupo controle  $0,5008 \pm 0,2259 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  e grupo que recebeu a lidocaína ( $4,248 \pm 0,9812 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ ) (Figura4).

A utilização de 10 mg/kg i.p. de fenobarbital não controlou de forma adequada a presença de disparos no traçado eletroencefalográficos. Durante a aquisição do traçado podem ser observados nos primeiros 15 minutos disparos de amplitude 0,5 mV. Esse padrão de disparo de alta amplitude é mantido na segunda parte do traçado, porém os intervalos entre o aparecimento de disparos aumentam, diminuindo a frequência de repetição do fenômeno (Figura 3B). Em relação à potência verificada durante o registro observou-se uma média de  $2,705 \pm 0,4342 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  mantendo diferenças estatística para o grupo controle, Lidocaína e diazepam (figura 4)

A droga que teve menor atividade no controle de disparos no traçado eletroencefalográfico foi a fenitoína (10 mg/kg i.p.), a amplitude e intensidade de disparos são mantidos durante o registro, comprovando menor eficiência durante o tratamento (Figura 3C). A potência do registro foi de  $3,516 \pm 0,5301 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  não apresentou diferença estatística para o grupo lidocaína (Figura 4).

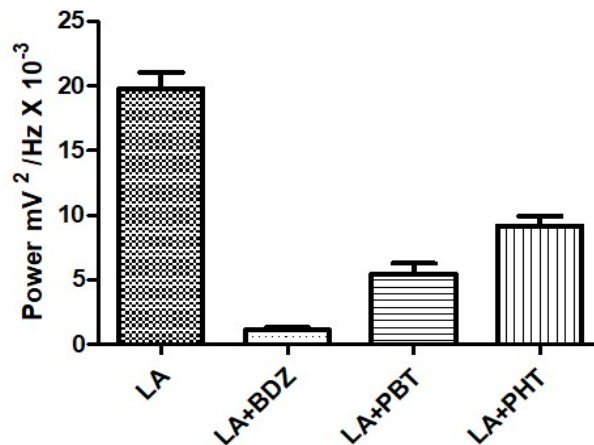


**Figura 4** - Gráfico indica a potência linear observada durante os registros após a indução da convulsão com lidocaína seguida de utilização de drogas anticonvulsivantes (n=9).



**Figura 5** - Demonstrativos dos traçados eletromiográfico das contrações induzidas pelo quadro convulsivo após a aplicação de dose tóxica de lidocaína e utilização de drogas anticonvulsivantes. Eletromiograma das contrações musculares durante quadro convulsivo (A), Controle das contrações musculares com diazepam (B), controle das contrações musculares do estado convulsivo com fenobarbital (C) e controle das convulsões do estado convulsivo com fenitoína (D).

Após a aplicação da lidocaína o quadro convulsivo foi observado que durante esse período ocorreram contrações musculares intensas, sobre as quais foram registradas no músculo Masseter (Figura 5A). O traçado eletromiográfico demonstrou oscilações de amplitude que atinge 2 mV, a variação de energia durante o registro pode ser observado no espectograma. A média de potência observada durante a contração muscular para o grupo lidocaína foi de  $19,80 \pm 3,777 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  Fig.6. Após a utilização do diazepam as contrações musculares durante o quadro convulsivo ocorrem no início do traçado posteriormente devido sua ação miorrelaxante o traçado se mantém no estado basal (Figura 5B), a potência nas contrações teve média de  $1,133 \pm 0,5151 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  Fig.6, e demonstrou diferença estatística em relação ao grupo lidocaína.



**Figura 6** - Gráfico de distribuição de potência em escala linear observado durante o registro EMG (n=9).

Na utilização do fenobarbital o traçado indica que houve manutenção das contrações, porém com menor amplitude, ocorrendo miorrelaxamento menos intenso que pode ser constatado no eletromiograma da Figura 5C. Em relação à média de potência observada durante o registro foi  $5,482 \pm 2,410 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$  demonstrou diferença estatística em relação ao grupo lidocaína e grupo diazepam. Para o grupo que recebeu fenitoína para o controle das convulsões foi observado maior excitabilidade com menor controle das contrações musculares Figura 5D. Este grupo apresentou média de potência  $9,180 \pm 2,280 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ , e apresentou diferença estatística para os demais grupos (Figura.6).

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 Análise Comportamental das Convulsões causadas pela Intoxicação por Lidocaína

Modelos experimentais de epilepsia correspondem a um grupo de características comportamentais, eletroencefalográficas e de resposta à agentes antiepiléticos específicos de uma substância. São usados para compreender as alterações estruturais e funcionais da doença (VELISK et al.,1992).

O pentilenotetrazol é amplamente utilizado como modelo convulsivo sendo capaz de induzir convulsões clônicas generalizadas e, em doses elevadas, convulsões tônicas mediante infusão pelas mais variadas vias de infusão. Tais eventos são caracterizados no eletroencefalograma por complexos de ondas de espículas (convulsões clônicas) ou complexos poliespiculados hiper-sincronizados (convulsões tônicas) (LOSCHER; SCHMIDT, 1988).

O cunaniol, conforme demonstrado por Hamoy (2011), é capaz de induzir convulsões tônico-clônicas generalizadas com perda transitória de reflexo de postura, salivação e tremores de vibrissas. Sendo, desta forma, importante para corroborar o potencial convulsivo da intoxicação por lidocaína uma vez que os mesmos padrões comportamentais foram observados no estudo em questão.

Outro modelo suscitado pela literatura compreende o modelo convulsivo da pilocarpina a qual corresponde a um modelo quimioconvulsivante, que provoca alterações comportamentais e eletroencefalográficas nos espécimes analisados após administração sistêmica (HAMOY, 2011). O modelo convulsivo da pilocarpina mimetiza as alterações morfológicas e funcionais da epilepsia do lobo temporal e conforme descrito por Pedroso (2005) e produzem manifestações comportamentais específicas como movimentos estereotipados, hipocinesia, salivação e clonias. Estas manifestações foram observadas no presente estudo, conforme descrito na tabela I. Diante disso, é importante salientar que os padrões comportamentais típicos, bem como o período de latência próprio de cada acontecimento não obedeceram a uma ordem constante de surgimento estando presentes: Imobilidade, eriçamento de vibrissas, Tônia dos membros anteriores, embandeiramento de cauda, incoordenação, perda do reflexo postural, convulsão tônico clônica, opstótono com a cabeça, morte súbita.

## 4.2 Caracterização dos registros Eletrocorticográficos de animais em convulsão

Os modelos convulsivos possuem significância para o entendimento dos mecanismos básicos envolvidos na epileptogênese e dos processos dinâmicos relacionados com a hiperexcitabilidade e refratariedade, pois estabelecem parâmetros comparativos para futuros estudos (MAJAK et al, 2004).

As pesquisas experimentais sobre convulsões e drogas anticonvulsivas têm sido realizadas principalmente em animais, nos quais as convulsões foram induzidas por meios químicos ou elétricos. Embora tais modelos tenham se mostrado úteis para a identificação de drogas com ação anticonvulsivante, obviamente não estão intimamente relacionadas à epilepsia humana (LOSCHER; SCHMIDT, 1988).

Mediante a revisão de literatura realizada nesta pesquisa, constatou-se que um modelo ideal de epilepsia deve mostrar as seguintes características: o desenvolvimento de crises recorrentes de ocorrência espontânea, um tipo de convulsão semelhante em sua fenomenologia clínica a convulsões que ocorrem na epilepsia humana, um início dependente da idade epilepsia semelhante à observada em síndromes epiléticas generalizadas no homem, às convulsões clínicas devem estar associadas à atividade semelhante à epilepsia no eletroencefalograma, farmacocinética de drogas antiepiléticas semelhantes àquelas em humanos, permitindo, assim, a manutenção de níveis eficazes de drogas durante o tratamento crônico, e concentrações plasmáticas efetivas de drogas antiepiléticas similares àquelas necessárias para o controle do respectivo tipo de crise em humanos (LOSCHER; SCHMIDT, 1988).

Ressalta-se que nenhum modelo, atualmente, atende a todos os critérios de modelo convulsivo ideal, sendo que existem modelos animais mais recentes de epilepsia genética, ou seja, espécimes de animais com epilepsia "inata", semelhantes à epilepsia idiopática em humanos mais de perto do que qualquer outro modelo experimental (LOSCHER; SCHMIDT, 1988).

Como citado anteriormente, a intoxicação é manifestada por sinais sistêmicos clássicos como a dormência perioral, taquicardia, hipertensão, sonolência, confusão, tinido e gosto metálico. Conforme a evolução pode-se observar tremores, alucinações, hipotensão e bradicardia. Tardamente, observa-se inconsciência, convulsões, disritmias e parada cardio-respiratória (CARVALHO et al., 2010).

A partir dos eletrocorticogramas obtidos após a aplicação de 20 mg/Kg via intraperitoneal de lidocaína, foi possível comparar com outros modelos de epilepsia bem estabelecidos, como o pentilenotetrazol, pilocarpina e cunaniol.

Os registros eletrocorticográficos avaliados após administração de pentilenotetrazol demonstraram atividade epileptiforme por mais de uma hora após a injeção, sendo uma atividade duradoura e sem retornos periódicos à condição basal caracterizando o Status epilepticus o qual é definido como sendo uma convulsão duradoura de no mínimo trinta minutos (MAJAK; PITKÄNEN, 2004).

No estudo em questão, o traçado eletroencefalográfico do grupo controle apresentou como característica uma baixa amplitude baixa correspondendo ao estado basal. No grupo tratado com pentilenotetrazol, observaram-se modificações no traçado eletroencefalográfico com a presença de disparos que apresentam amplitudes maiores. As convulsões provocadas elevam a potência no registro demonstrando diferença estatística significativa em relação ao registro controle. Outro achado se refere ao grupo que recebeu lidocaína, no qual os objetos de estudo apresentaram traçados com variações de amplitude caracterizando o quadro convulsivo com média de potência suficiente para estabelecer diferença estatística para o grupo controle e do pentilenotetrazol.

### **4.3 Avaliação das ações de drogas no controle das convulsões após aplicações de doses tóxicas de Lidocaína por via intraperitoneal**

Em relação às drogas utilizadas no tratamento para o controle das convulsões induzidas pela lidocaína, o presente estudo demonstrou que o diazepam, na dose de 10mg/kg via i.p, diminui a atividade de forma mais intensa como observados na Figura 3A, na qual foi perceptível a importância do tempo de contato com a droga e o controle dos disparos no cérebro, evidenciando a diminuição da amplitude e frequência observadas no registro eletrocorticograma. Os benzodiazepínicos demonstram eficácia contra crises em alguns modelos experimentais de epilepsia, como por exemplo, os induzidos por cunaniol e pentilenotetrazol em ratos (HAMOY, 2011). E no estudo realizado por Turski (1984) observou-se que o diazepam impediu especificamente a atividade convulsiva e a patologia cerebral observadas em modelos animais de convulsões límbicas e, além disso, impediu também o desenvolvimento de uma sequência de alterações comportamentais e EEG relacionadas com convulsões, e danos generalizados nas estruturas do prosencéfalo produzidas pela pilocarpina em ratos.

Em humanos com crise epilética o diazepam é a droga de escolha para o tratamento inicial sendo eficaz no controle das crises em torno de 75% -90% dos casos, porém sem eficácia na prevenção de recorrência. Devido a sua alta lipossolubilidade, tem uma penetração imediata no SNC agindo rapidamente no controle das crises, a sua redistribuição ocorre de forma rápida para outros tecidos causando queda nos níveis sérico e cerebral em cerca de 20 minutos, necessitando de administração de outras drogas em caso da possibilidade de refratariedade (CASELHA; MANGIA, 1999). Os benzodiazepínicos mais utilizados como primeira escolha no tratamento em Status epilepticus são lorazepam, diazepam, midazolam e clonazepam (TRINKA et al.,2016).

O fenobarbital é um barbitúrico de ação prolongada, que reduz a excitabilidade neuronal tem ação anticonvulsivante por aumentar a inibição mediada pelo GABA, intensifica a transmissão GABAérgica no tronco encefálico suprimindo o sistema de ativação reticular provocando amnésia, perda de consciência e sedação, e nos neurônios motores da medula espinhal esse aumento GABAérgica causa relaxamento dos músculos e suprime reflexos (HAMOY,2011).

No presente estudo os traçados eletroencefalográficos constataram que utilização prévia de 10 mg/kg i.p. de fenobarbital não evitou de forma adequada a presença de disparos no cérebro dos animais em convulsão com mostra a Figura 3B. Mantendo o padrão de disparo de alta amplitude na primeira e segunda parte do traçado, no entanto, diminuindo a frequência do fenômeno. O que corrobora com o trabalho do Hamoy (2011), que demonstrou no ECG a amplitude do disparo mantida e a frequência diminuída em animais com quadro de convulsão já estabelecido induzido por cunaniol, não obtendo um bom controle do quadro.

Em dose terapêutica, o FNB controla quadros de convulsões tônico-clônicas generalizadas e convulsões parciais simples com sintomas motores, formas de epilepsia focal, bem como na ansiedade e na insônia (BARCELOS, 2007). Além disso, também suprime a fase tônica da resposta ao modelo de eletrochoque e controla as convulsões após a aplicação de pentilenotetrazol (VARONA et al.,2000; HAMOY,2011).

A fenitoína é um barbitúrico anticonvulsivante não sedativo amplamente utilizado em nosso meio para o controle e/ou prevenção de crises convulsivas em adultos e crianças (FIRMINO,2007). A PHT foi testada de forma racional em um sistema adequado de resposta animal, onde a leitura biológica tinha grandes semelhanças com os sintomas clínicos dos pacientes com convulsões (HESSELINK,2017).

Contudo, neste trabalho, a fenitoína teve menor eficiência na crise convulsiva após aplicação da lidocaína mantendo amplitude e intensidade dos disparos nos traçados

eletroencefalográficos demonstrados na figura 3C, não prevenindo os desencadeamentos das convulsões. O que comprova que, esta droga tem menores índices de controle nos casos de distúrbios tóxicos, metabólicos ou na anóxia (CASELHA; MANGIA, 1999).

#### **4.4 Caracterização dos registros Eletromiográficos de animais em convulsão**

Ao traçado eletromiográfico, após a aplicação da lidocaína, durante o quadro convulsivo foi observado contrações musculares intensas no músculo Masseter com oscilações de amplitude demonstrado na figura 5A e no espectograma. A EMG registra os potenciais de ação das fibras musculares saudáveis e patológicos, sendo valiosa no diagnóstico das alterações do sistema e na avaliação dos efeitos terapêuticos (MALTA et al., 2006).

Os animais tratados previamente com diazepam, demonstraram traçados no EMG contrações musculares logo no início após a utilização da droga, que posteriormente devido a ação miorrelaxante do fármaco o traçado se mantém no estado basal observados na figura 5 B. O diazepam é fármaco de ação hipnótico e ansiolítico com efeitos notáveis. Além disso, é um anticonvulsivante e relaxante muscular, que por causa da sua ação miorrelaxante foi usado também no tratamento de tétano (FIRMINO et al., 2012)

O efeito do fenobarbital observado no músculo está demonstrado na figura 5 C, o medicamento causa relaxamento músculos e suprime os reflexos devido o aumento da transmissão GABAérgica nos neurônios da medula espinhal (HAMOY, 2011). Nesse trabalho evidenciamos, que houve manutenção das contrações com menor amplitude, ocorrendo miorrelaxamento menos intenso após aplicação da lidocaína que pode ser constatado no eletromiograma. No presente estudo, a fenitoína teve menor controle nas contrações no quadro convulsivo após administração da lidocaína, uma vez que o músculo apresentou maior excitabilidade como demonstrado EMG Figura 5D, não foram encontrados dados na literatura para elucidar o PHT como miorrelaxante.

A fenitoína é uma das drogas usadas no tratamento de convulsões eficaz no início precoce da doença, mas a dosagem devido à sua janela terapêutica estreita e desafiadora. Em concentrações elevadas, a droga aumenta o risco de neurotoxicidade do órgão e em baixas concentrações o controle de convulsões corre risco de não ser eficaz (WELZEL et al., 2019).

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho investigamos parâmetros comportamentais, eletroencefalográficos e eletromiográficos da convulsão induzida pela dose tóxica de lidocaína e a resposta dos benzodiazepínicos. E a partir dos dados obtidos conclui-se:

5. Que lidocaína na sua dose tóxica induziu alterações comportamentais progressiva, ao passo que as características observadas não obedeceram a uma ordem constante de surgimento, estando presentes: Imobilidade, eriçamento de vibrissas, Tônia dos membros anteriores, embandeiramento de cauda, incoordenação, perda do reflexo postural, convulsão tônico clônica, opstótono com a cabeça e morte súbita.
6. Os traçados eletroencefalográficos apresentaram alterações características de atividades cerebrais no quadro convulsivo induzido pela dose tóxica da droga nos animais, com variações de amplitude que caracterizou quadro convulsivo e apresentou média de potência que demonstrou diferença estatística em relação ao grupo controle e o grupo pentilenotetrazol. Mantendo estreita relação com modelos experimentais quimioconvulsivantes
7. A eletromiografia demonstrou atividade da musculatura masseter durante o quadro induzido por lidocaína.
8. No tratamento com anticonvulsivantes benzodiazepínicos, o Diazepam e os barbitúricos fenobarbital e fenitoína demonstram diferenças estatísticas na resposta do controle da deflagração do quadro convulsivo. No qual, o diazepam foi a droga que controlou de maneira eficiente o desencadeamento das convulsões. A fenitoína e o fenobarbital não controlaram satisfatoriamente o desencadeamento dos quadros convulsivos. Tendo em vista que o fenobarbital não controlou a presença de disparos no traçado eletroencefalograficos, todavia, aumentou o intervalo dos mesmos, diminuindo a frequência de repetição do fenômeno. A Fenitoína foi a que menos teve efeito no controle dos disparos no traçado eletroencefalográfico das convulsões provocadas por doses tóxicas de lidocaína.

## 6 REFERÊNCIAS

- AMARAL, J. L. G. et al. **Guia de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP – EPM: Anestesiologia e Medicina intensiva**. 1 ed. São Paulo: Editora Manole LTDA, 2011,
- ARTHUR, G. R. **Pharmacokinetics of Local Anesthetics**. v. 81. Berlin: Strichartz GR ed, 1987.
- BALUGA, J.C. et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? **Allergol. Immunopathol**, v. 30, n.1, p. 9-14, jan./fev., 2002.
- BARBOSA, M. P L., et al, **Conduta na intoxicação por anestésicos locais** Rev Med Minas Gerais, v. 20, n. (4 supl 1), p. S24 – S30, 2010
- 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.
- BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, B. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012.
- CASELLA E. B; MÂNGIA, C. M. F. Management of acute seizure episodes and status epilepticus in children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, p. 197-206, 1999.
- CARVALHO, R. W. F; PEREIRA, C. U; ANJOS, E. D. et al. Anestésicos Locais: Como Escolher e Prevenir Complicações Sistêmicas. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 51, p. 113-120, 2010.
- CARVALHO, J. C. A. Farmacologia dos anestésicos locais. **Revista Brasileira Anesthesiol**, v. 44, n. 1, p. 75-82, 1994.
- DONALD, M. J., DERBYSHIRE, S. **Lignocaine toxicity; a complication of local anaesthesia administered in the community**. *Emerg Medicine Journal* 2004;21: 249 – 250.
- DE TOLEDO, J.C. Lidocaine and seizures. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 22, n. 3, p. 320-322, jun., 2000.
- FINUCANE, B. T. **Allergies to local anesthetics- the real truth**. **Canadian Journal of Anesthesiology** v 50, n 9, p 869 – 874, 2003
- FIRMINO, F. Therapeutical potential of the phenytoin in the cicatrization of radiotherapy lesions. **Escola Anna Nery Revista Enfermagem**, v. 11, n. 1, p. 9-143, mar., 2007.
- FIRMINO K. F.; ABREU, M.H.N.G.; PERINI, E. et al. Use of benzodiazepines in local public health services in Coronel Fabriciano in the State of Minas Gerais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 157-166, 2012.
- FURTADO, D. P. **Efeito do estresse no limiar convulsivo após administração de lidocaína e articaína em ratos wistar**. 2006. 72f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas), Universidade Federal do Espírito Santo, 2006.

HAAS D. A., **Drugs in dentistry. In: Compendium of pharmaceuticals and specialthes (CPS)**. 37th ed. Canadian Pharmaceutical Association; 2002. p. L26-L29.

HAMOY, M. **Caracterização comportamental e eletroencefalográfica das convulsões induzidas pelo cunaniol e acetato de cunaniol extraídos das folhas de clibadiumsylvestre, um modelo de convulsão generalizada experimental em ratos (Wistar)**. 2011. 148f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2011.

LÖSCHER, W.; SCHMIDT, D. Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. **Epilepsy Research**, v. 2, n. 3, p. 145-181, 1988.

MAJAK, K.; PITKANEN, A. Do seizures cause irreversible cognitive damage? Evidence from animal studies. **Epilepsy & Behavior**, v. 5, p. 35-44, 2004.

MALAMED, S. F.; **Manual de anestesia local**. 6 ed.: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

\_\_\_\_\_, S. F. **Manual de anestesia local**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

MALTA, J et al. Eletromiografia aplicada aos músculos da mastigação. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 14, n. 2, p 106-107, 2006.

MARESCAUX, C.; MICHELETTI, G.; VERGNES, M. A model of chronic spontaneous petit mal-like seizures in the rat: comparison with pentylenetetrazol-induced seizures. **Epilepsia**, v. 25, p. 326-331, 1984.

PAIVA, L. C. A.; CAVALCANTI, A. L. Anestésicos locais em odontologia: uma Revisão de Literatura. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 11, n. 2, p. 35-42, jun., 2005.

PEDROSO, M. F., **Eplepsia experimental e fármacos antiepiléticos: efeito na memória espacial e na potenciação de longa duração induzida in vitro**. 2005 tese (Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul) p.1-13.

RUETSCH, Y.A., BÖNI, T., BORGEAT, A. **From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs**. *Curr Top Med Chem* v.1 n. 3 p. 175-182, 2001

TRINKA, E.; REETTA, K. 25 years of advances in definition, classification and treatment of status epilepticus. **Seizure**, v. 44, p. 65-73, jan., 2017.

TURSKI, W. A.; CAVALHEIRO, E. A.; BORTOLOTTI, Z. A., et al. Seizures Produced by Pilocarpine in mice: A Behavioral, Electroencephalographic and Morphological Analysis. **Brain Res.**, v. 321, p. 237-253, 1984

VARONA, J.; ESCRIBANO, E.; MARTÍN-CALDERÓN, J. L. Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el Laboratorio. **Revista DiagnBio [online]**, Madrid, v. 50, n. 1, jan./mar., 2001. Disponível em:

<[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003479732001000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003479732001000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)>. Acesso em: 05 dez. 2018.

VELISK L., KUBOVA, H.; POHL, M., et al. Pentylentetrazol-induced seizures in rats: an ontogenetic study. **NaunynSchniedebergsArcPharmacol**, v. 346, p. 588-591, 1992.

WELZEL, T.; ZIESENITZ, V. C.; WALDVOGEL, S., et al. Use of a personalized phenytoin dosing approach to manage difficult to control seizures in an infant with a SCN2A mutation. **Eur J Clin Pharmacol**. January, v. 346, n. 5, p. 91-588, 2019.

WILSON A. W; DEACOCK, S.; DOWNIE I. P. Allergy to local anaesthetic: the importance of thorough investigation. **Brazilian Dental Journal**, v. 188, p. 120-122, 2000.