

## *Efeitos do Alfatesin sobre a Atividade Convulsivante da Estricnina e do Pentetrazol em Coelhos‡*

E. Cremonesi, TSA<sup>¶</sup> & I. J. Rodrigues<sup>§</sup>

Cremonesi E, Rodrigues I J — Effects of alphatesin on the strichinin and pentetrazol convulsive activity on rabbits. Rev Bras Anest, 1985; 35: 4: 263 - 266

The use of Alphatesin is often followed by excitatory phenomena of yet unclear nature, although it is eventually employed in epileptic seizures. For this reason we decided to analyse this drug, alone (0,1 mg. kg<sup>-1</sup>) and associated with pentetrazol (10 mg. kg<sup>-1</sup>) or 0,1 ml strichnine (0,2 mg. kg<sup>-1</sup>), intravenously, in ten rabbits. The drugs were administered isolated and later associated in the same animals, with four days gaps.

Observed data: presence of corneopalpebral and straightening reflexes, nistagmus, miosis, muscle tonus, ataxia, analgesia and convulsion. Each one of the items above received a score from 0 to 3, according to intensity. Alphatesin alone caused sedation, muscle hypotonia, ataxia and loss of thje straightening reflex, but did not elicit analgesia. When associated with pentetrazol and strichnine it lowered or abolished the manifestation which would be expected after administration of both drugs. It was also able of preventing death that would be caused by strichnine alone. These interactions are discussed, and further and more sophisticated studies are needed for full comprehension of these effects.

Key - Words: ANESTHETICS: steroids, intravenous, alphatesin; CENTRAL NERVOUS SYSTEM: strichnine, pentetrazol; INTERACTIONS: DRUGS: SEIZURES

**O** USO de agentes esteróides durante a anestesia é acompanhado, de acordo com vários autores, de fenômenos excitatórios como: espasmos, tremores, fasciculações e convulsões<sup>1,2</sup>. Foi sugerido que o uso de esteróides, particularmente o alfatesin, poderia ser perigoso em pacientes epiléticos ou portadores de foco inativo. Por outro lado, ele poderia ser útil na ativação de um foco epilético silente durante a cirurgia de epilepsia.

Várias referências existem sobre o efeito anticonvulsivante do alfatesin em doses anestésicas e sub-anestésicas em animais e no homem, inclusive sobre seu uso no tratamento da crise de mal epilético<sup>4,7</sup>.

Por esse motivo resolvemos avaliar o efeito desse agente sobre as convulsões induzidas experimentalmente em coelhos pela administração de pentetrazol e estricnina.

‡ Trabalho realizado no Laboratório de Investigações de Neurocirurgia Funcional (LIM 45) do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Correspondência para Eugesse Cremonesi  
Rua Dr. José de Moura Rezende, 165  
05517 - São Paulo - SP

Recebido em 26 de junho de 1984  
Aceito para publicação em 17 de outubro de 1984

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

### METODOLOGIA

Foram utilizados 10 coelhos machos, adultos, com peso variando de 2 a 3 kg. Todas as experiências, foram realizadas com intervalos de 4 dias. As drogas administradas nas veias marginais das orelhas, com agulhas descartáveis 5 x 20 e seringas de tuberculina, nas doses da seqüência abaixo, de acordo com padronização de trabalho anterior<sup>8</sup>.

1. Pentetrazol: 10 mg. kg<sup>-1</sup>
2. Alfatesin: 0,1 ml. kg<sup>-1</sup>
3. Alfatesin: (0,1 ml. kg<sup>-1</sup>) + Pentetrazol: (10 ml/mg<sup>-1</sup>)
4. Alfatesin: 0,1 ml. kg<sup>-1</sup> + Estricnina: (0,2 mg. kg<sup>-1</sup>)
5. Estricnina: 0,2 mg. kg<sup>-1</sup>

Foram observados os seguintes parâmetros, em todos os animais:

a) - **Efeitos do Alfatesin:** Nistagmo, miose, reflexo córneo-palpebral, analgesia, abolição do reflexo de endireitamento, tono muscular, ataxia e tempo de normalização do reflexo de endireitamento. A cada parâmetro foi conferida nota de 0 a 3, de acordo com a intensidade do efeito, conforme descrito em trabalho anterior<sup>8</sup>.

b) - **Efeitos do Pentetrazol e da Estricnina:** Ausência de convulsão espontânea sem óbito<sup>2</sup>; convul-

Quadro I — Efeitos da enjeção venosa de 0,1 ml. kg<sup>-1</sup> de alfatesin em coelhos. Intensidade crescente de efeito de 0 a 3

| Nº ANIMAL                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                              | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    |
| Parâmetro                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Miose                        | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     |
| Nistagmo                     | 2     | 2     | 2     | 1     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     |
| R. Córneo-Palpebral.         | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     |
| Analgesia                    | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| Ataxia                       | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     | 3     | 2     |
| Convulsões                   | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| Tono Muscular                | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     |
| R. endireitamento            | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     |
| Retorno do r. endereitamento | 820'' | 630'' | 570'' | 600'' | 630'' | 510'' | 600'' | 570'' | 390'' | 620'' |

Quadro II — Efeito da associação de alfatesin (0,1 ml. kg<sup>-1</sup>) e pentetrazol (10 mg. kg<sup>-1</sup>) sobre a duração da perda do reflexo de endireitamento de coelhos (A) comparada com o alfatesin isoladamente (B)

| DURAÇÃO EM S. |     |     | OBSERVAÇÕES  |
|---------------|-----|-----|--|
| nº animal     | A   | B   |  |
| 01            | 820 | 450 |  |
| 02            | 660 | 630 | Reflexo de mastigação, tono muscular mais preservado com sedação diminuída e nistagmo mais lento nos animais do grupo B. |
| 03            | 570 | 570 |  |
| 04            | 660 | 600 |  |
| 05            | 630 | 540 |  |
| 06            | 540 | 500 |  |
| 07            | 600 | 570 |  |
| 08            | 570 | 510 |  |
| 09            | 390 | 360 |  |
| 10            | 620 | 600 |  |
| MÉDIA         | 606 | 533 |  |

são espontânea com óbito<sup>3</sup>.

Outros efeitos observados eventualmente foram anotados.

## RESULTADOS

**a) - Efeitos do Alfatesin:** O quadro I mostra os resultados observados, em todos os animais, com a injeção isolada da alfatesin. Observa-se que essa droga determinou miose intensa, acompanhada de nistagmo, abolição do tono muscular, do reflexo de endireitamento e de ataxia. Contudo não foi encontrada **analgesia**, abolição do reflexo córneo-palpebral ou convulsão. O reflexo de endireitamento foi recuperado em tempo variável de 390 a 820 segundos.

**b) - Efeitos de Pentetrazol:** Em todos os animais o pentetrazol isoladamente desencadeou convulsões espontâneas tônico-clônicas (grau 2), sem nenhum caso de óbito. Essas convulsões duraram de 45 a 80 segundos. O uso prévio de alfatesin inibiu completamente as convulsões do pentetrazol. Entretanto surgiram os efeitos do uso isolado do alfatesin. A abolição do reflexo de endireitamento foi mais fugaz conforme pode ser visto no quadro II.

**c) - Efeitos da Estricnina:** A estricnina isoladamente, determinou convulsões tônico-clônicas de intensidade grande (grau 2) em dois animais e com óbito, (grau 3) em oito animais. A utilização prévia de alfatesin reduziu a intensidade e a duração das convulsões conforme pode ser visto no quadro III.

## DISCUSSÃO

Todos os animais tratados com alfatesin e o pentetrazol isoladamente e em associação reagiram à dor com movimentos de todo o corpo. Alguns que receberam a associação da alfatesin e estricnina reagiram à dor com convulsões tônico-clônicas. A redução do tono muscular pelo alfatesin foi maior no pescoço, tronco e membros e menor nas orelhas. A ataxia era decorrente mais da incoordenação dos membros posteriores, que são os de maior massa muscular. Significa apenas um sinal de depressão do SNC.

Com a associação de alfatesin e pentetrazol a sedação era diminuída, em intensidade e duração, ao contrário da associação do anestésico com estricnina, que promovia sono mais prolongado, talvez em decorrência de uma fase de exaustão pós-convulsiva. O mesmo efeito antagonista do alfatesin de **convulsões** foi observado por Riu et al<sup>9</sup> em coelhos submetidos a convulsões induzidas por oxigênio hi-

Quadro III — Efeito da estricnina isoladamente (A) e associada ao alfatesin (B) sobre a incidência e intensidade de convulsões em coelhos.

| GRUPO        |   |   |   |
|--------------|---|---|---|
| Nº do Coelho | A | B | OBSERVAÇÕES                               |
| 01           | 3 | 1 |   |
| 02           | 2 | 1 |   |
| 03           | 3 | 1 | Midríase: nistagmo                        |
| 04           | 2 | 1 | em ambos os grupos.                       |
| 05           | 3 | 1 | Reage com gritos à dor após a estricnina. |
| 06           | 3 | 1 |   |
| 07           | 3 | 1 |   |
| 08           | 3 | 1 |   |
| 09           | 3 | 1 |   |
| 10           | 3 | 1 |   |

Grau 1 - Convulsão tônico - clônica por estímulo

Grau 2 - Convulsão tônico - clônica sem óbito

Grau 3 - Convulsão tônico - clônica com óbito

perbárico e aplicação tópica de penicilina no encéfalo.

A estricnina, isoladamente foi sempre administrada como última droga da série porque, em teste piloto, foram observadas convulsões letais, na dose empregada.

Várias explicações poderiam ser dadas para a ação anticonvulsivante do alfatesin:

— Redução da oxidação por diminuição do consumo de oxigênio pelo encéfalo<sup>10</sup>.

— Vasoconstrição cerebral que protege o encéfalo contra uma oxigenação elevada<sup>11</sup>.

— Depressão do sistema reticular ativador ascendente para o cortex cerebral, que é a via de primeira descarga das convulsões generalizadas<sup>12</sup>.

Uma interação específica do tipo droga-receptor não poderia explicar as observações, uma vez que os mecanismos de ação dos anticonvulsivantes utilizados são diferentes e ainda discutidos. O pentetrazol provavelmente atua por inibição da atividade da enzima ácido-glutâmico-decarboxilase que transforma o ácido glutâmico em GABA. Dessa forma há uma redução síntese de GABA e aumento da atividade excitatória por falta de controle inibitório<sup>13</sup>. A estricnina atua por sua vez como antagonista da glicina na medula e provavelmente no tronco cerebral por ligação direta com seus receptores específicos<sup>14</sup>.

Cremonesi E, Rodrigues I J — Efeitos do alfatesin sobre a atividade convulsivante da estricnina e do pentetrazol em coelhos. Rev Bras Anest, 1985; 35: 4: 263 - 266

O uso de Alfatesin é acompanhado com frequência de fenômenos excitatórios de natureza ainda não esclarecida apesar de ser empregado, eventualmente, em crises de epilepsias. Por esse motivo resolvemos estudar os efeitos desse agente, isoladamente (0,1 kg<sup>-1</sup>) e em associação com pentetrazol (10 mg. kg<sup>-1</sup>) ou 0,1 ml de estricnina (0,2 mg. kg<sup>-1</sup>) por via venosa, em dez coelhos. As drogas foram utilizadas isoladamente e em associação nos mesmos animais, em intervalos de quatro dias. Foram observadas: presença de reflexo córneo palpebral e de endireitamento, nistagmo, miose, tono muscular, ataxia, analgesia e convulsão.

A cada atributo foi conferida uma nota de 0 a 3, de acordo com a sua intensidade. Foi observado que o alfatesin, isoladamente, determina sedação, hipotonia muscular, ataxia e perda do reflexo de endireitamento, mas não induz analgesia. Associado ao pentetrazol e a estricnina reduz ou abole as manifestações de estimulação do sistema nervoso

Cremonesi E, Rodrigues I J — Efectos del alfatesin sobre la actividad convulsivante de la estricnina y del pentetrazol en conejosa. Rev Bras Anest, 1985; 35: 4: 263 - 266

El uso del alfatesin con frecuencia es acompañado de fenomenos de naturaleza aún no esclarecidos, a pesar de empleado, eventualmente, en crisis de epilepsias. Por este motivo hemos resovidos estudiar los efectos de ese agente, aislandamente (0,1 kg<sup>-1</sup>) y en asociación con pentetrazol (10 mg. kg<sup>-1</sup>) o 0,1 ml de estricnina (0,2 mg. kg<sup>-1</sup>) por via venosa, en diez conejos. Las drogas fueron utilizadas aisladamente y en asociación en los mismos animales, en intévalos de cuatro dias. Se observaron: presencia de reflejo córneo palpadeales y de enderechamiento, nistagmo, miosis, tonalidad muscular, ataxia, analgesia y convulsión.

A cada atributo fué conferida una nota de 0 a 3, de acuerdo con su intensidad. Se observó que el alfatesin, aisladamente, determina sedación, hipotonia muscular, ataxia y pérdida del reflejo de enderechamiento, mas, no induce a la analgesia. Asociado al pentetrazol y a la estricnina reduce o deja sin efecto las manifestaciones de estimulación del siste-

central características dessas drogas. Ainda é capaz de impedir o óbito induzido pela estricnina isoladamente. A explicação para esses efeitos é discutida, necessitando de estudos mais sofisticados para seu esclarecimento.

Unitermos: ANESTÉSICOS: esteróides, venoso, alfatesin; CONVULSÕES; INTERAÇÃO; DROGAS; SISTEMA NERVOSO CENTRAL: estricnina, pentetrazol.

ma nervioso central características de esas drogas. Aún es capaz de impedir el fallecimiento inducido por la estricnina aisladamente. La explicación para esos efectos es discutida, siendo que se necesitan estudios más sofisticados para su esclarecimiento.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uppington J – Epileptiform convulsion with altesin. *Anesthesia*, 1973; 28: 546.
2. Rees L T – Convulsions immediately following althesin. *Anesthesia*, 1975; 30: 54.
3. Testa G, Comelli L F, Saia A – Considerazioni sulle possibilita ativanti do dosi subnarcotiche di alcuni anestetici in electroencefalografia caína. *Riv. Pat. Nerv.*, 1977; 98: 171.
4. Bimar J, Lepouleuf N – Les effects sur le systéme nerveux centrale du CT 1341. *Ann. Anesth. Franc.*, 1973; 14: 491 - 511.
5. Emperatrice N, Bimar J – Étude neurephysiologique du CT 1341. *Mediterrané Med*, 1973; 1: 237.
6. Alati G L, Nori R I O B, Andrioli G – Altesin e stato de male epileptic. *Acta Anaesth. Ital*, 1979; 30: 734.
7. Munari C, Modesto S, Mateuzzi G, Pacifico L – Effects de l'alfathésine sur l'état de mal epileptico. *Rapport Preliminare. Rev EEG Neuropsychiol*, 1977; 7: 198.
8. Cremonesi E, Rodrigues I J – Convulsão experimental com quetamina. Interação com estimulantes e depressores do sistema nevoso central. *Rev Bras Anest*, 1983; 33 (1): 003 - 008.
9. Riu P L, Susin G, Esplin B – Anticonvulsivant activity of altesin on experimental epilepsy. *Br J Anesth*, 1982; 54: 343.
10. Sari A, Maekawa T, Tohjo M, Okuda Y, Takeshita H – Effects of altesin on cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Br J Anesth*, 1976; 48: 545.
11. Loxenaire M C – Action of alphathésine sur le débit sanguin cerebral global chez l'homme. *Ann. Anesth Franç*, 1975; 14: 423.
12. Gasteaut H, Fisher W M – The physiopathology of epileptic seizures. In: *Handbook of physiology section I. J. Fiel Washington D C American Physiology Society*, 1959;
13. Tapia R – Biochemical Pharmacology of Gaba in C N S – In: *Handbook of Psychopharmacology. Vol. IV. LL Inverssen, S H Snyder New York. Plenum Press*, 1975; pp 1 - 18.
14. Aprison M A, Werman – The distribution of glycine in cats spinal cord roots. *Life Sciences*, 1965; 4: 2075.