

**ANALISE EXPERIMENTAL DOS EFEITOS SISTÊMICOS
DOS ANESTÉSICOS LOCAIS (*)**

DR. LUIZ FERNANDO DE OLIVEIRA, E.A. ()**

Aspecto bioquímico da convulsão induzida pelos anestésicos locais e particularmente a participação das Monoaminas Cerebrais é investigado. As alterações hemodinâmicas produzidas pela administração venosa de doses tóxicas da lidocaína e da bupivacaína são analisados e algumas recomendações para a terapêutica das complicações que se seguem a anestesia regional são feitas.

Quando se analisam as complicações conseqüentes à anestesia loco-regional é bom lembrar que elas se dividem em duas categorias:

- a — aquelas devidas ao bloqueio nervoso em si, isto é, inerentes à própria técnica;
- b — aquelas produzidas por efeito sistêmico do anestésico local injetado.

As complicações devidas à técnica não serão discutidas aqui pois fogem ao alcance deste trabalho, mas podem ser vistas representadas no quadro abaixo (Quadro I).

As manifestações tóxicas sistêmicas aos anestésicos locais, muito mais raras, são fruto de erro na dose, administração casual em vaso ou absorção maciça.

Essas manifestações sistêmicas podem ir desde a sonolência até a crise convulsiva tônico-clônica com colapso cardí-

(*) Trabalho extraído da Tese à Livre Docência em Anestesiologia intitulada "Complicações sistêmicas da Anestesia Local: Contribuição Experimental", apresentada à Faculdade de Medicina da UFRJ, 1978.

(**) Professor Adjunto de Farmacologia do IBC da UFRJ e Livre-Docente em Anestesiologia da UFRJ.

circulatório. Felizmente esses acidentes são muito raros. O que se observa com maior frequência são as complicações inerentes à técnica, das quais a mais comum é a hipotensão arterial.

QUADRO I

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA ANESTESIA LOCO-REGIONAL

A — Devidas à técnica

- 1 — Hipotensão arterial (por bloqueio vasomotor simpático)
- 2 — Parada dos músculos da respiração
 - a — Intercostais
 - b — Diafragma (apenas no caso de raque total)
- 3 — Bloqueio raquidiano total (raque total)
 - a — Dose excessiva
 - b — Punção inadvertente da dura-mater
- 4 — Complicações neurológicas
 - a — Cefaléia pós-raque
 - b — Paresia ou paralisia

B — Devidas ao anestésico

- 1 — Cardiovascular
 - a — Hipotensão arterial
 - b — Bradicardia
 - c — Colapso cárdio-circulatório
- 2 — Sistema nervoso central
 - a — Sonolência
 - b — Angústia, ansiedade, excitação
 - c — Abalos musculares
 - d — Convulsões tônico-clônicas
 - e — Depressão generalizada — coma e falência respiratória
- 3 — Alergia

Anestésicos do tipo éster (procaína e tetracaína)

Estudos retrospectivos envolvendo mais de 10.000 casos de bloqueio peridural e raquianestesia demonstraram uma incidência de complicações relacionadas ao agente anestésico respectivamente de 0,3 a 1,4% (25,30). Uma extensa revisão da literatura mundial sobre anestesia peridural, procedida por Dawkins (1), e envolvendo mais de 60.000 casos revelam uma incidência de apenas 0,2% de reações tóxicas. De Jong (2) em um estudo de 826 casos de bloqueio caudal contínuo em obstetria relata 5 casos (0,65%) de convulsão. Observou ainda uma incidência maior, e níveis mais graves de hipotensão, nos bloqueios onde não se havia feito vasopressor associado, relacionando este fato à absorção sistêmica do agente o qual, por efeito direto no aparelho cárdiovascular, contribuiria para agravar a hipotensão arterial produzida pelo bloqueio simpático.

APA 757

Muito embora a incidência de complicações sistêmicas graves em bloqueios anestésicos pareça ser muito baixa, o uso corrente da lidocaína intravenosa para o controle de arritmias ventriculares aumenta o risco de acidente sistêmico com os anestésicos locais (13), renovando o interesse no conhecimento íntimo desses efeitos, de modo a permitir o estabelecimento de medidas eficazes de profilaxia e tratamento.

Muito embora as complicações sistêmicas aos anestésicos locais sejam raras, sua evolução cataclísmica acarretando rapidamente convulsões insuficiência respiratória e parada cardíaca as tornam objeto de atenção especial.

Neste trabalho estudamos alguns aspectos da convulsão induzida pelos anestésicos locais, em especial a participação das monoaminas cerebrais, bem como estudamos as alterações hemodinâmicas produzidas pela administração venosa de doses tóxicas de lidocaína e bupivacaína.

MATERIAL E MÉTODOS

DETERMINAÇÃO DA DOSE CONVULSIVANTE MÉDIA (DC50) E DA DOSE LETAL MÉDIA (DL50)

Camundongos de ambos os sexos, pesando de 15 a 20 g foram utilizados para o cálculo da dose convulsivante média (DC50) e dose letal média (DL50) à lidocaína, bupivacaína, prilocaína e procaína por via intraperitoneal. Para cada ponto da curva dose-resposta foram utilizados dez (10) animais. Em cada determinação pelo menos quatro pontos da curva eram obtidos, desprezando-se os pontos em que eram obtidos efeitos 0 e 100%. Computava-se ainda o tempo de latência e a duração das convulsões.

Com o auxílio de calculadora Hewlett-Packard foram calculadas as equações das linhas de regressão (dose-efeito), o coeficiente de correlação (sendo rejeitadas aquelas cujo coeficiente fosse inferior a 0,80) e o valor de cada DC50 e DL50. Com o auxílio da equação foram traçadas as retas de regressão utilizando-se, então, o método de Lifchfield e Wilcoxon (22) para análise pelo teste do X^2 , da adequação da reta e do paralelismo das linhas de regressão.

Para o estudo dos efeitos da manipulação das taxas de monoaminas cerebrais sobre o limiar convulsivo do camundongo à lidocaína os animais foram divididos em grupos: a — grupo controle; b — grupo tratado pela iproniazida (100 mg/

kg i.p.) 60 minutos antes da lidocaína; c — grupo tratado pela l-DOPA (100 mg/kg i.p.) 60 minutos antes da lidocaína; d — grupo tratado pela iproniazida (100 mg/kg i.p.) (seguido após 60 minutos pela l-DOPA (100 mg/kg i.p.)). Uma hora após era testada a lidocaína; e — grupo tratado pela reserpina (1 mg/kg i.p.) 24 horas antes do teste com a lidocaína; f — grupo tratado pelo dissulfiram (400 mg/kg i.p.) 4 horas antes do teste com a lidocaína.

AVALIAÇÃO ELETROENCEFALOGRAFICA

A — *Experiências agudas* — Dez gatos adultos, de ambos os sexos, pesando de 2.5 a 3.5 kg foram anestesiados sob máscara pelo halotano e entubados. A seguir, após fixação do crâneo a aparelho estereotático DKI, eram dissecadas a veia e a artéria femural para injeção venosa e registro da pressão arterial. Um sensor térmico acoplado a teletermômetro da Yellow-Springs era colocado no reto para monitorização da temperatura. Caso necessário o aquecimento do animal era procedido com o auxílio de colchão térmico. Eletrodios extradurais monopolares de aço inoxidável eram a seguir implantados no crâneo sobre as regiões frontal, silviana-média e occipital.

Com o auxílio de aparelho estereotático implantavam-se a seguir eletrodios bipolares concêntricos na amígdala basal esquerda e no hipocampo ventral direito segundo as coordenadas de atlas estereotático. Após a implantação dos eletrodios a administração do halotano era interrompida, o animal era paralisado com decametônio (1 mg/kg i.v.) e a analgesia mantida pela inalação de N₂O a 70% em O₂, a ventilação era controlada por bomba mecânica Harvard, e regulados os parâmetros ventilatórios de forma a manter os valores da PO₂ e PCO₂ arterial, medido em aparelho de gasimetria ll-113, dentro da normalidade.

B — *Experiências crônicas* — Sete gatos, adultos, de ambos os sexos, pesando de 2.5 a 3.5 kg foram anestesiados pelo halotano e entubados. A seguir implantamos no crâneo eletrodios extradurais corticais de aço inoxidável sobre as regiões frontal, meso silviana e occipital. Em 4 gatos foram também implantados eletrodios bipolares na amígdala basal esquerda e no hipocampo ventral direito com auxílio de aparelho estereotático DKI. Os eletrodios eram a seguir soldados a tomadas de 14 pinos que era fixada ao crâneo dos animais com acrílico dental. A anestesia era interrompida, os animais despertavam e durante duas semanas recuperavam-se da cirurgia. Os animais sobreviveram por muitos meses sem quaisquer altera-

ções. Após o término da série experimental foram sacrificados. Os cérebros após retirados fixados e corados foram examinados ao microscópio para verificação de lesões e correta localização dos eletrodos.

O limiar de controle à convulsão crônica era determinado para cada animal através de pequenos aumentos semanais das doses de lidocaína venosa, em escala logarítmica, até obtenção de convulsão. Nova determinação do limiar foi feita mais tarde, antecedendo-se a injeção de lidocaína pela administração intravenosa de 5-HTP (100 mg/kg). Antes da injeção ligava-se ao cabo a tomada implantada no crânio do animal a polígrafo Grass de 8 canais, e fazia-se o registro contínuo do eletroencefalograma. A computação da dose convulsivante média foi feita baseada no método dos mínimos quadrados com o auxílio do computador PDP-15.

EXPERIÊNCIAS PARA ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CARDIO-VASCULARES

Seis cães, pesando entre 5 e 13 kg, foram anestesiados pela cloralose (100 mg/kg, e.v.) e morfina (0,5 mg/kg, e.v.), intubados e ventilados mecanicamente por respirador de Harvard. A seguir eram toracotomizados, e na aorta ascendente implantado um transdutor de fluxo, acoplado a um medidor de fluxo que registrava em monitor Statham e transcrevia em polígrafo Hewlett-Packard de 6 canais, as oscilações do fluxo aórtico. Através catéter colocado na aorta abdominal era monitorizada continuamente a pressão arterial sistólica, diastólica e média. Através transdutor de pressão conectado a catéter inserido na veia basílica externa de uma das patas dianteira e avançado até o átrio direito era medida continuamente a pressão de enchimento do átrio direito. A frequência do fluxo aórtico. O eletrocardiograma era registrado através a derivação DII. Em dois animais a força de contração ventricular esquerda e a primeira derivada (dp/dt) foram também registradas com o auxílio de transdutor de força implantado na ponta de ventrículo esquerdo, e de um computador de derivação.

A resistência periférica foi calculada a partir dos valores de pressão arterial média e débito cardíaco segundo a fórmula:

$$RP = \frac{P - P_{ad}}{DC} \times 80.$$

A lidocaína era injetada por infusão

contínua a uma velocidade de 4 mg/kg/min., até a produção de hipotensão marcada ou até 24 mg/kg quando então era

suspensa a injeção. O mesmo se fazia com a bupivacaína que era entretanto infundida a uma velocidade de 1 mg/kg/min. até um máximo de 6 mg/kg. Entre cada infusão era aguardado intervalo mínimo de 45 minutos. A seguir, o cão tinha o tórax fechado, era instalado sistema de drenagem torácica e após 15 a 20 minutos permitia-se ao animal voltar à respiração espontânea. Após 20 a 30 minutos em ventilação espontânea e estabilizados os parâmetros cárdio-vasculares, repetia-se a infusão de lidocaína e bupivacaína.

— SUBSTÂNCIAS

- a — -d-1-5-Hidroxitriptofano (Sigma Co.) — preparado no momento da administração intravenosa em solução a 3% em soro fisiológico aquecido e acidificado por HCl. Para injeção intraperitoneal, em solução a 1% em soro fisiológico aquecido;
- b — dissulfiram — administração sob forma de suspensão a 2% em óleo vegetal;
- c — L-DOPA (Roche);
- d — Iproniazida (Endo Lab.);
- e — Reserpina (Sandoz);
- f — Cloridrato de lidocaína (ASTRA Ltda);
- g — Cloridrato de bupivacaína (ASTRA Ltda);
- h — Cloridrato de prilocaína (ASTRA Ltda);
- i — Cloridrato de procaína (SUSEME).

As soluções de anestésico local eram preparadas na hora da administração em soro fisiológico a partir do sal, com exceção da procaína que era usada a partir de solução comercial.

RESULTADOS

Limiar de convulsão à procaína, lidocaína, bupivacaína e prilocaína — O limiar de convulsão da população estudada foi avaliado pela medida das doses convulsivante média (DC50), isto é, da dose capaz de produzir convulsões em 50% da população. As DC50 obtidas podem ser vistas no Quadro I.

QUADRO II
DOSE CONVULSIVANTE MEDIA (DC50) EM CAMUNDONGOS

Grupo	DC 50 (mg/kg i.p.)	Limites de 95%	Equação da linha de regressão	Índice de potência
Procaína	140,00	120,6 - 162,4	$y = -8,63 + 6,35 \times$	1,0
Lidocaína	46,3	42,9 - 50,0	$y = -19,59 + 14,76 \times$	3,0
Bupivacaína	46,3	273 - 38,6	$y = -4,558 + 6,342 \times$	4,2
Prilocaína	96,5	75,9 - 122,5	$y = -5,242 + 5,16 \times$	1,5

Dose letal média da procaína, bupivacaína, lidocaína e prilocaína — O episódio convulsivo conseqüente à absorção sistêmica de qualidade tóxica de anestésico local é, na maioria das vezes, auto-limitado não trazendo conseqüência letal. A dose letal média efetiva é superior à dose convulsivante média, e isto pode ser apreciado nos resultados que se seguem (Quadro II). Pode-se observar ainda, que o anestésico que apresenta a maior relação DL50/DC50 é a lidocaína. Muito embora a prilocaína tenha um menor intervalo terapêutico entre as DC50 e DL50 deve-se ressaltar que a DC50 da prilocaína é muito mais alta do que a da lidocaína, o que por si só já é um fator de segurança já que a potência anestésica das duas drogas é similar.

QUADRO III

DOSE LETAL MEDIA INTRAPERITONEAL (DL50) EM CAMUNDONGOS

Grupo	DL50 (mg/kg)	Limite de 95% (mg/kg)	Equação da linha de regressão	Índice Relação de DL50/ potência DC50
Procaína	225,5	200,9 - 253,0	$y = -12,581 + 7,472 \times$	1 1,6
Lidocaína	152,0	135,7 - 170,2	$y = -10,963 + 7,316 \times$	15 3,3
Prilocaína	207,5	195,2 - 220,5	$y = -27,067 + 13,84 \times$	1,1 2,1
Bupivacaína	54,0	46,9 - 62,1	$y = - 6,418 + 6,707 \times$	4,2 1,7

Efeitos da manipulação das monoaminas cerebrais na DC50 da lidocaína — Utilizando a lidocaína como membro mais representativo do grupo dos anestésicos locais estudou-se o efeito da alteração das taxas das catecolaminas cerebrais no limiar convulsivo, em busca de uma possível participação de vias catecolaminérgicas no processo da convulsão induzida pelos anestésicos locais. Os resultados obtidos podem ser vistos no Quadro III. Nos animais tratados pelo dissulfiram não se conseguiu incidência de convulsão superior a 50% pois os animais morriam sem convulsivar quando injetados com doses maiores.

RESULTADOS DO ESTUDO ELETROENCEFALOGRAFICO

Animais crônicos — A DC50 da lidocaína nos gatos acordados de controle foi de 8,28 mg/kg. A administração de 5-HTP na dose de 100 mg/kg e.v. produziu discreta mas significativa ($p < 0,05$) redução de 16% no limiar de convulsão, para 6,96 mg/kg (Quadro IV). Acompanhando essa redução da DC50, observou-se nítido aumento na duração das convulsões da ordem de 2 a 6 vezes dos valores de controle, além do aumento da depressão secundária do FEG produzida pela lidocaína.

Um dos animais após receber dose convulsivante limiar de lidocaína morreu em estado semelhante a estado de mal epiléptico, com convulsões sub-entrantes que se prolongaram por período de quase 1 hora até que adveio o êxito letal. Outros dois animais tratados pelo 5-HTP ao receberem dose convulsivante limiar de lidocaína entraram em estado semelhante, bloqueado após 20 minutos pela administração de diazepam (0,25 mg/kg e.v.).

QUADRO IV
DOSE CONVULSIVANTE MEDIA EM CAMUNDONGOS

Grupo	DL50 (mg/kg)	Limites de 95%	Equação
Controle	46,4	42,9 - 50,0	$y = -19,59 + 14,76 \times$
IPZ	34,4*	30,9 - 38,4	$y = -10,38 + 10,00 \times$
L-DOPA	55,3	49,5 - 59,9	$y = -11,28 + 9,34 \times$
IPZ + 1-DOPA	31,6*	49,0 - 35,2	$y = -12,53 + 11,68 \times$
Reserpina	57,8**	47,0 - 62,0	$y = -15,7 + 11,76 \times$
Dissulfiram	70,0*	58,0 - 85,0	$y = -1,57 + 3,56 \times$

* $p < 0,01$

** $p < 0,05$

A atividade convulsiva no EEG inicia-se pelo aparecimento de complexos ponta onda ou agulhas de alta voltagem (Fig. 1). Em três animais essa atividade localizou-se inicialmente nas amígdalas daí espalhando-se pelo neocórtex. Essa atividade rapidamente transformou-se em surtos de atividade de alta frequência e alta voltagem (complexos convulsivos) disseminados por toda a néo-córtex e sistema límbico, sendo acompanhada de convulsão motora tônico-crônica (Fig. 1).

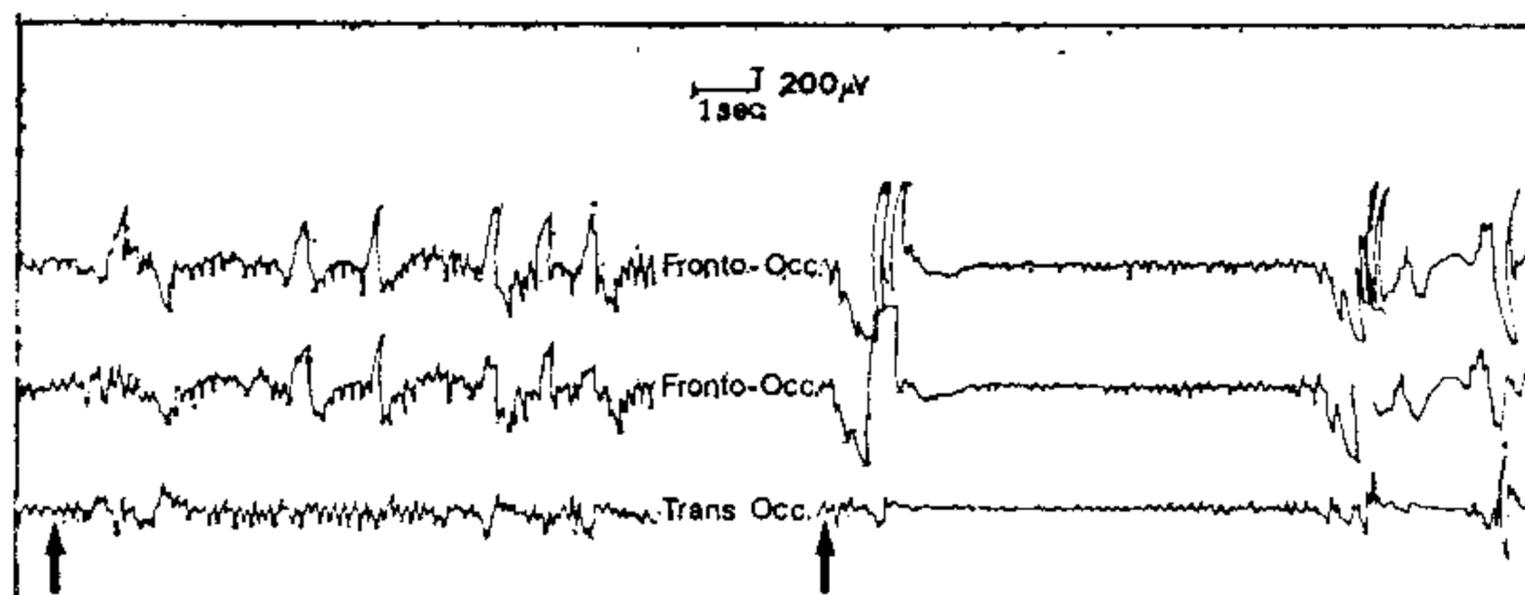


FIGURA 1

Registro eletroencefalográfico em animal cronicamente implantado. A primeira seta assinala o aparecimento de agulhas e ondas de alta voltagem após administração de 15 mg/kg i.v. de lidocaína. A segunda seta assinala o início da convulsão cortical após 17,5 mg/kg i.v. de lidocaína.

Animais agudos — A alteração eletroencefalográfica mais consistente foi observada no sistema límbico, mais especialmente na amígdala. Essa alteração se caracteriza por descargas rítmicas de alta voltagem ou aparecimento de surtos de atividade ondulante rápida de alta voltagem. Algumas vezes essa atividade é acompanhada de hipersincronização no hipocampo sob a forma de ritmo teta (ritmo de ativação do hipocampo). O limiar convulsivo dos animais (gatos) agudos é superior ao dos animais crônicos (Quadro IV) provavelmente devido ao N₂O administrado ao animal (11).

QUADRO V
LIMIAR DE CONVULSÃO (DC50) A LIDOCAÍNA (I.V.) EM GATOS

Grupo	Tratamento	N.º animais	DC50 (mg/kg)	Limites de 95%
Controle acordado	—	7	12,55	11,50 - 13,68
Agudo	N ₂ O a 70%	10	8,28	7,64 - 8,97
Acordado + 5-HTP	5-HTP - 100 mg/kg i.v. 60' antes	7	6,96	6,39 - 7,60

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES PRODUZIDAS PELA INFUSÃO VENOSA DE LIDOCAÍNA E BUPIVACAÍNA

Foram estudados dois grupos de animais. No primeiro grupo os animais eram mantidos em respiração controlada mecânica ao longo de toda a experiência. No segundo, os animais eram mantidos em respiração espontânea. Os resultados observados estão reunidos nos Quadros VI e VII. Pode-se observar que no grupo mantido em respiração espontânea, as alterações hemodinâmicas não só foram mais intensas como também, muitas vezes, impediram a progressão da infusão até à dose máxima testada anteriormente com o animal sob respiração controlada. Quanto à frequência cardíaca, a bupivacaína praticamente não a modifica a não ser em doses elevadas acompanhadas de profunda redução do débito. Já a lidocaína produziu, em geral, discreta bradicardia. Outro aspecto interessante é o que acontece com o débito cardíaco e a pressão arterial. Tão logo se instala a infusão inicia-se a depressão do débito cardíaco (Fig. 2 e 3). Esta, entretanto, não é acompanhada logo de queda da pressão arterial. Aliás, com a bupivacaína pode-se observar mesmo uma discreta elevação de pressão média e da pressão de pulso. Essa manutenção da pressão arterial em presença de acentuada queda do débito é consequência de elevação da resistência periférica (Quadro VII).

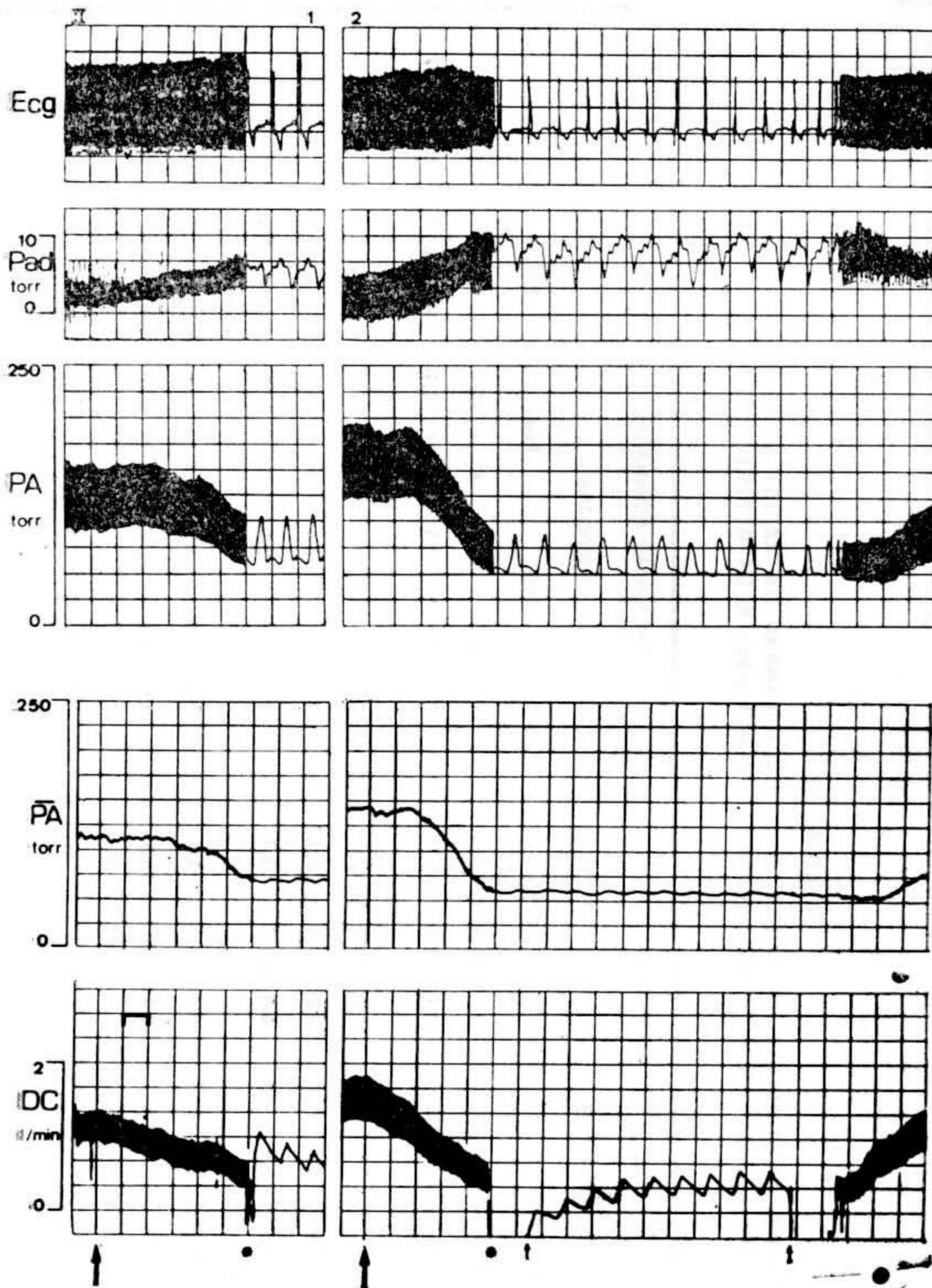


FIGURA 2

Alterações hemodinâmicas produzidas pela infusão venosa de lidocaína
(4 mg/kg/min) m

- 1 — Ventilação controlada
- 2 — Ventilação espontânea
- ↑ — início da infusão
- ↑ — término da infusão
- ↑ — artefato — mudança de velocidade
- PA — Pressão arterial de pulso
- PA — Pressão arterial média
- Pad — Pressão no átrio direito
- DC — Débito cardíaco

QUADRO VI
VALORES HEMODINAMICOS MÉDIOS (M ± ERRO PADRAO DA MEDIA) ANTES
E APOS INFUSAO VENOSA DE LIDOCAINA (20-24 mg/kg) E DE BUPIVACAINA
(5-6 mg/kg)

Parâmetro	Ventilação controlada				Ventilação espontânea			
	Lidocaína		Bupivacaína		Lidocaína		Bupivacaína	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Débito cardíaco (l/min)	1,39 ± 16	80 ± 19	1,13 ± 15	48 ± 10	1,23 ± 37	45 ± 16	1,11 ± 26	19 ± 10
Frequência cardíaca (bpm)	163 ± 12,6	131 ± 6,7	154 ± 10	148 ± 8,3	150 ± 14,4	155 ± 10,4	156 ± 12,0	131 ± 8,0
Pressão arterial (torr)								
sistólica	152 ± 9,7	121 ± 11,3	148 ± 12,1	118 ± 11,2	148 ± 1,6	88 ± 15,9	150 ± 5,8	68,7 ± 14,0
diastólica	90 ± 6,9	73,8 ± 11,7	88 ± 9,2	73 ± 10,5	96,6 ± 4,4	58 ± 10,1	93,7 ± 10,8	38,7 ± 6,8
Média	109 ± 8,9	90 ± 9,0	107,5 ± 8,9	85,8 ± 7,5	114 ± 2,5	70 ± 11,5	110 ± 3,8	51,2 ± 4,2
Pressão média do átrio direito (torr)	5,2 ± 1,6	10,7 ± 3,6	5,7 ± 1,5	12,1 ± 3,5	7,6 ± 1,2	15,1 ± 1,0	8,75 ± 2,8	15,75 ± 1,3
Resistência periférica (dinas.seg.cm-5)	4,94 × 10 ³ ± 331,5	8,17 × 10 ³ ± 620,5	6,37 ± 10 ³ ± 515	14,0 × 10 ³ ± 920	9,3 × 10 ³ ± 631,4	11,8 × 10 ³ ± 753,2	9,24 × 10 ³ ± 628	14,6 × 10 ³ ± 821

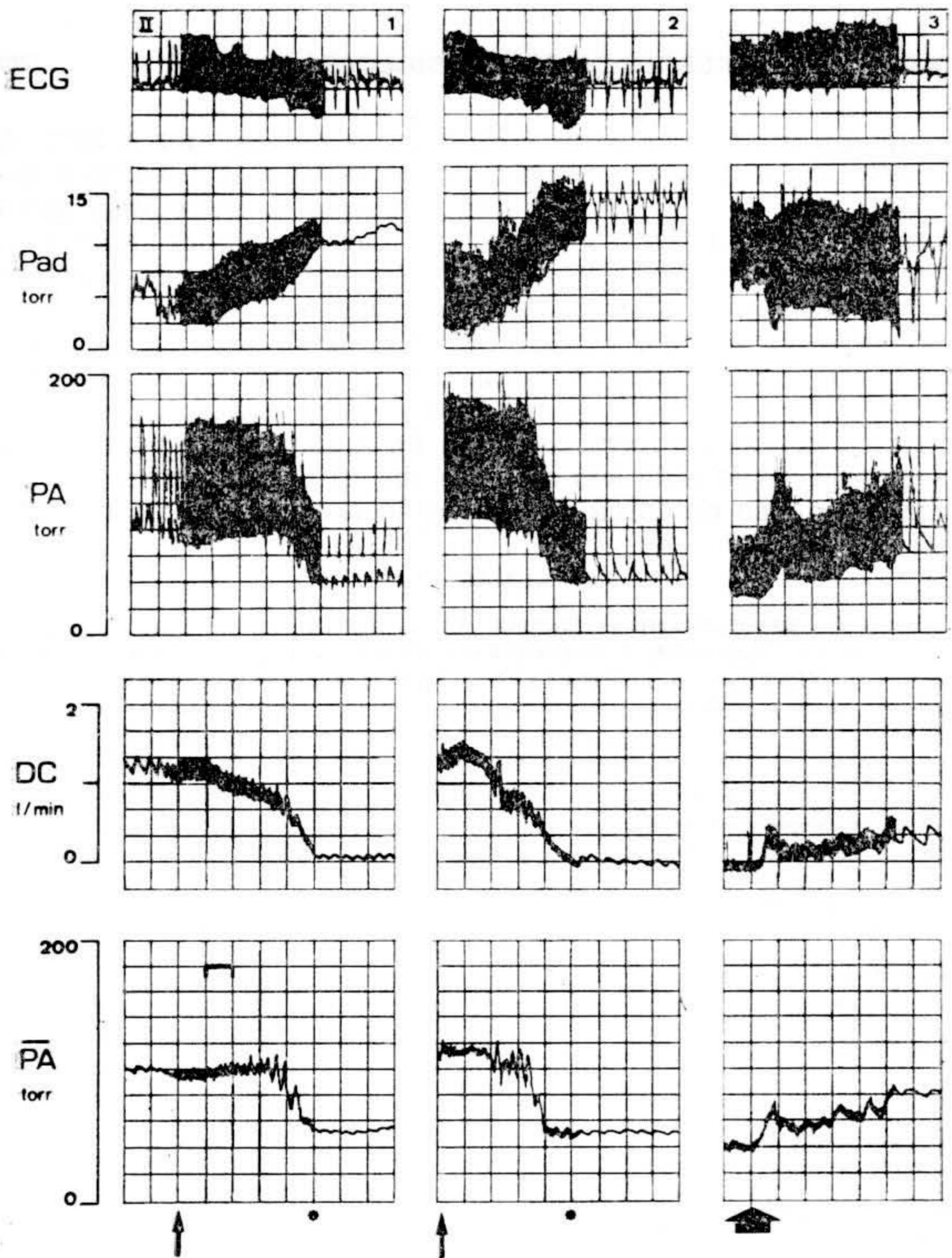
Somente após redução de débito cardíaco superior a 30%, é que ocorre a descompensação e a pressão arterial começa rapidamente a cair. Essa descompensação é entretanto mais precoce e mais grave nos animais não ventilados. Nestes, a pressão arterial começa a cair rapidamente quando o débito se reduz mais de 15%. Acompanhando a redução no débito cardíaco observamos grande elevação da pressão no átrio direito que retrata estase sangüínea a montante, produzida pela insuficiência cardíaca que se instala. Em dois animais registramos também a força contrátil da musculatura ventricular esquerda, registrada sob a forma da dp/dt . Observamos imediata redução da força de contração acompanhando o início

QUADRO VII

VARIAÇÕES HEMODINAMICAS MEDIAS (EM % DO VALOR CONTROLE) PRODUZIDAS PELA LIDOCAÍNA E BUPIVACAÍNA INTRAVENOSA EM SEIS CÃES SOB VENTILAÇÃO CONTROLADA E VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA

Parâmetro	Lidocaína (20-24 mg/kg)		Bupivacaína (5-6 mg/kg)	
	V. controlada	V. espontânea	V. controlada	V. espontânea
Débito cardíaco	- 42,4%	- 63,4%	- 57,5%	- 82,8%
Frequência cardíaca	- 20,0%	- 3,0%	- 4,0%	- 16,0%
Pressão arterial Sistólica	- 20,0%	- 40,5%	- 20,2%	- 54,2%
Diastólica	- 18,0%	- 40,0%	- 17,0%	- 58,7%
Média	- 17,5%	- 38,6%	- 20%	- 53,4%
Pressão média do átrio direito	+ 105%	+ 98%	+ 110%	+ 102%
Resistência periférica	+ 61%	+ 30%	+ 117%	+ 42%

da infusão e o início da redução do débito cardíaco. A reversão da hipotensão arterial e da redução do débito cardíaco é mais rápida nos animais ventilados mecanicamente que naqueles em respiração espontânea. Nestes, a instalação de ventilação mecânica acelera a recuperação. Em dois animais onde a depressão miocárdica pela bupivacaína foi muito intensa, administramos cloreto de cálcio venoso (0,05 mM/kg) verificando-se imediato aumento do débito cardíaco, com redução da pressão no átrio direito e elevação da pressão arterial média. (Fig. 3). Como o efeito é fugaz, repetimos a administração com 5 minutos, com recuperação quase completa dos padrões



Ca. 5mM

FIGURA 3

Alterações hemodinâmicas produzidas pela infusão venosa de bupivacaína (1 mg/kg/min)

- 1 — Ventilação controlada
- 2 — Ventilação espontânea
- 3 — Devido à persistência do débito baixo, oito minutos após concluída a segunda (2) administração de bupivacaína, foi feita a administração de 0.05 mM/kg de CaCl_2
- ↑ — início da infusão
- ↑ — término da infusão
- PA — Pressão arterial de pulso
- PA — Pressão arterial média
- Pad — Pressão no átrio direito
- DC — Débito cardíaco

de controle. Observamos que a resposta hipotensora à bupivacaína desenvolve-se mais tardiamente que aquela à lidocaína. Em condições de acentuada redução do débito, acompanhada de elevação superior a 40% da pressão no átrio direito, algumas vezes a pressão arterial não sofre alterações sensíveis, devido a elevação da resistência periférica.

DISCUSSÃO

Os anestésicos locais estão entre as drogas mais utilizadas em Medicina e Odontologia. Agentes extremamente eficientes na produção de bloqueio da sensibilidade dolorosa, possuem considerável intervalo terapêutico o que lhes assegura grande popularidade. Reações adversas podem entretanto ocorrer com seu uso, muitas vezes inesperadamente. Essas reações adversas podem, com freqüência, colocar em risco a vida do paciente principalmente quando ocorrem nas mãos de indivíduo menos experimentado nas técnicas de assistência ventilatória e ressuscitação cárdio-circulatória.

Em revisão estatística abrangendo 2.352 bloqueios anestésicos executados em período de 18 meses no Serviço de Anestesiologia do Hospital de Clínicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, constatamos incidência muito baixa de complicações sistêmicas, muito embora grande parte dos bloqueios tenham sido executados por médicos em treinamento no Serviço, sob supervisão de anesthesiologista experiente. Das complicações atribuíveis à ação sistêmica destacam-se: parada cardíaca (0,08%); tremor (6,7%); arritmias (0,5%); convulsões (0,08%); óbito (0,04%). A incidência de complicações sistêmicas em serviço especializado é assim muito baixa, mas devemos ter sempre em mente que quando estas surgem, são de tal gravidade que justificam estudo em profundidade de seus mecanismos e das medidas profiláticas e corretivas. Por outro lado, o uso cada vez mais corrente de lidocaína venosa, aumenta consideravelmente o risco de manifestações sistêmicas (10). Nos casos de bloqueio subaracnóideo ou peridural, a hipotensão arterial pode ser imputada à técnica, mas admitimos que nos casos mais graves, a absorção do anestésico contribua para esse efeito depressor. Esse efeito pode ser bem observado nos bloqueios de plexo braquial e nos bloqueios caudais, onde também observamos hipotensão arterial, que não pode ser atribuída à técnica, nem à sedação pré-operatória já que tomou-se como controle a pressão arterial verificada após o pré-anestésico, e imediatamente antes do bloqueio.

Com a exceção da parada cardíaca, a complicação mais temível da anestesia local é a convulsão generalizada, e as

complicações cardíaco-respiratórias conseqüentes. Nos últimos anos o estudo da convulsão produzida pelos anestésicos locais tem despertado grande atenção. Uma das razões deste interesse é uma curiosa duplicidade de efeitos dos anestésicos locais no sistema nervoso central. Ao passo que doses elevadas levam à convulsão generalizada, doses menores, inferiores a 2 mg/kg no caso da lidocaína p. ex. ⁽¹⁰⁾, produz intenso efeito anti-convulsivante. Esse efeito é tão marcante que encontra emprego clínico ⁽²⁾. Vários autores têm mostrado evidências de que a convulsão produzida pelos anestésicos locais difere em sua origem e provavelmente no mecanismo, daquela produzida por outros tipos de convulsivantes como o pentileno-tetrazol e o eletrochoque ^(16,38,39). Wagman e col. ⁽³⁸⁾ demonstraram que nem todas as regiões do sistema nervoso central são igualmente sensíveis aos anestésicos locais. A amígdala, um núcleo da base situado no lobo temporal, é particularmente sensível aos anestésicos locais. Possui um limiar convulsivo aos anestésicos locais menor que o da córtex e o de outras áreas subcorticais com a possível exceção do hipocampo. Em gatos conseguiu-se demonstrar o aparecimento de atividade convulsiva restrita às regiões límbicas (amígdala e hipocampo) após administração de anestésico local ⁽³⁹⁾. Outros autores ⁽²⁹⁾ trabalhando com outros animais não lograram, entretanto, esse resultado. Em nossa experiência foi possível em alguns dos animais testados evidenciar sinais de atividade convulsiva restrita à amígdala e ao hipocampo. No homem, embora não se tenha conseguido demonstrar eletroencefalograficamente que a amígdala seja realmente o foco inicial da atividade convulsiva, existem evidências indiretas de que esta estrutura também apresenta um menor limiar convulsivo. De Jong e Walts ⁽³⁸⁾ e Crampton e Oriscello ⁽⁶⁾ estudando pacientes humanos com eletrodos profundos implantados a nível do sistema límbico como preparação para neurocirurgia estereotáxica da epilepsia temporal, demonstraram que doses subconvulsivantes de lidocaína produzem não só sintomas subjetivos, de epilepsia psicomotora (temporal) como sinais eletroencefalográficos de disritmia no lobo temporal.

Em animais, Tuttle e Elliott ⁽³⁸⁾ demonstraram ainda que por administração micro-ionto-eletroforética pode-se evidenciar uma maior sensibilidade de áreas do sistema límbico, o hipocampo em particular, aos anestésicos locais. Para esses autores aparentemente os anestésicos locais atuam no hipocampo liberando a amígdala do controle inibitório e induzindo hiperativação desta estrutura.

Essa peculiaridade da convulsão induzida pelos anestésicos locais sugere a possibilidade de que diferentes sítios do

sistema nervoso central, e conseqüentemente diferentes mecanismos, possam estar envolvidos na ação convulsivante dos anestésicos locais, do metrazol e do eletrochoque. Essa diversidade de mecanismo foi consubstanciada recentemente por resultados obtidos em nosso laboratório (15). Embora o mecanismo da convulsão seja desconhecido, evidências experimentais demonstram que o limiar convulsivo pode ser alterado pela manipulação das taxas cerebrais de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT). Os resultados dessa manipulação dependem entretanto do modelo experimental utilizado. Prockop e col. (32) demonstraram que o tratamento por inibidores da MAO e pelo 5-hidroxitriptofano (5-HTP) eleva o limiar convulsivo ao eletrochoque. O mesmo foi demonstrado por De La Torre e col. (8), com o metrazol. Por outro lado, Gallagher (20,21) observou que o tratamento com d-1-fenilalanina e d-1-triptofano reduz o limiar convulsivo de ratos ao éter hexafluordielítico um agente convulsivante volátil. Resposta semelhante foi por nós observada no camundongo quando verificamos que o 5-HTP reduz o limiar convulsivo à lidocaína (5).

O estudo desse aspecto bioquímico do mecanismo das convulsões geradas pelos anestésicos locais é muito importante para o elucidamento dos processos envolvidos na ativação celular paroxística que caracteriza a atividade convulsiva.

Durante o processo convulsivo grupos de neurônios situados na neo-córtex, em áreas sub-corticais ou a nível da formação reticular entram em estado de hiperatividade paroxística, atividade essa que, embora normalmente bloqueada, pode se propagar invadindo outras áreas cerebrais desencadeando a crise convulsiva motora. Essa ativação paroxística deve-se a excitabilidade anormal produzida por vários mecanismos. No caso das disritmias idiopáticas o mecanismo mais provável está relacionado a lesão da membrana ou a lesão da bomba do sódio produzidas por efeito bioquímico ou lesão vascular. No caso de disritmia induzida por droga, o mecanismo mais provável é um efeito sináptico. A sinapse é a estrutura mais sensível na cadeia de transmissão da informação a nível do SNC não só devido à maior facilidade de acesso ao neurônio pelas drogas a nível das sinapses, mas também porque a transmissão sináptica é um fenômeno complexo envolvendo uma sucessão de eventos igualmente susceptíveis. No sistema nervoso, devido ao fenômeno da convergência (4) a excitabilidade dos neurônios depende do jogo de influências excitatórias e inibitórias que sobre estes convergem. O aumento da excitabilidade de um neurônio pode ser devido assim não só a aumento da barragem excitatória mas também devido à redução ou bloqueio da barragem inibitória. Uma das

hipóteses mais defendidas para explicar o efeito convulsivante dos anestésicos locais é justamente o bloqueio da barreira inibitória. Frank e Sanders (19) e de Jong e col. (12) demonstraram que as sinapses inibitórias são mais sensíveis à ação depressora dos anestésicos locais que as excitatórias. Embora essa observação não tenha obtido ainda confirmação é muito provável que a redução da influência inibitória participe, ao menos parcialmente, do mecanismo responsável pelo aumento da excitabilidade que caracteriza o processo convulsivo, embora ainda não seja conhecido o mecanismo celular responsável pelas disritmias cerebrais. Observações experimentais entretanto (3,5,8,32), indicam a participação de mecanismos monoaminérgicos, particularmente triptaminérgicos. A maior sensibilidade da amígdala e do hipocampo aos anestésicos locais desperta interesse especial, pois essas estruturas estão entre as mais ricas em 5-hidroxitriptamina, neurotransmissor com propriedades excitatórias e inibitórias (34) na dependência do tipo de sinapse e do tipo de receptor envolvido. As observações de que a alteração das taxas cerebrais de 5HTP interfere com o limiar convulsivo ao cardiazol e ao eletrochoque, despertou curiosidade quanto ao efeito da manipulação do 5HTP no limiar convulsivo à lidocaína (10). Em trabalho recente demonstramos que efetivamente a manipulação da 5HT cerebral pelo uso de precursores metabólicos como a 5HTP associado a bloqueadores do metabolismo da 5HT como os inibidores da MAO, reduz o limiar convulsivo e prolonga as convulsões (15,16) induzidas pela lidocaína. Essa divergência de resposta entre a convulsão induzida pelo cardiazol e pela lidocaína diante da manipulação da IHT cerebral, como discutimos em trabalho anterior (16) pode ser atribuída a diferentes mecanismos envolvidos na gênese da convulsão, bem como aos diferentes locais de ação dessas substâncias. Neste trabalho estendemos o estudo a substâncias que alteram as taxas cerebrais das catecolaminas como o dissulfiram, inibidor da dopamina- β hidroxilase, a l-dopa, precursora da dopamina e da noradrenalina, só é associada à iproniazida; e a reserpina, substância que depleta os estoques intraneuronais de noradrenalina e serotonina. O dissulfiram eleva significativamente o limiar convulsivo em camundongos. Torna-se, entretanto, muito difícil a avaliação correta da DC50 pois à medida que se aumentam as doses nos animais tratados em busca de uma maior incidência de convulsões, estes começam a morrer em grande número, sem apresentar convulsão. Na realidade, embora o dissulfiram reduza a incidência de convulsões pela lidocaína, ele não protege do efeito depressor dessa substância, que parece até aumentado, pois os animais sob a ação do dis-

sulfiram quando tratados pela lidocaína ficam profundamente sedados e entram em hipotermia. O dissulfiram produz significativa redução nas taxas cerebrais de nor-adrenalina devido ao bloqueio da dopamina- β hidroxilase. Não se pode afirmar que o efeito anticonvulsivo desta droga possa ser atribuído exclusivamente à redução da nor-adrenalina cerebral já que o dissulfiram afeta outros sintomas enzimáticos. Esta hipótese encontra apoio, entretanto, na observação de que a iproniazida, inibidor da MAO, quando associada à l-DOPA reduz significativamente o limiar convulsivo à lidocaína. A reserpina também afeta o limiar convulsivo à lidocaína. De maneira diversa, do que ocorre com o cardiazol e o eletrochoque, a reserpina eleva o limiar convulsivo à lidocaína, o que pode ser atribuído à depleção dos estoques intraneuronais de nor-adrenalina e serotonina. Esses resultados mostram que aparentemente tanto vias catecolaminérgicas quanto serotoninérgicas estão envolvidas na gênese ou na propagação da atividade convulsiva. O fato do aumento das taxas cerebrais de serotonina⁽¹⁵⁾ e nor-adrenalina aumentar a incidência das convulsões sugere que esses neurotransmissores provavelmente exercem efeito excitatório a nível das sinapses límbicas afetadas pela lidocaína. Esta, muito provavelmente reduz a barreira inibitória por depressão seletiva de sinapses inibitórias na amígdala e hipocampo⁽³¹⁾. A participação do sistema serotoninérgico e noradrenérgico pode ser ainda não na gênese mais na propagação da disritmia. Como é sabido um dos fatos mais importantes para a propagação da disritmia é o fenômeno da potenciação pós-tetânica, isto é, aumento (ou facilitação) da liberação do neurotransmissor pela ativação rápida da sinapse. Admitindo-se como muito provável que a serotonina ou a nor-adrenalina sejam neurotransmissores excitatórios a nível da amígdala e do hipocampo, o aumento de suas concentrações e de seu "turn-over" a nível dos terminais poderá acelerar o desenvolvimento da facilitação pós-tetânica facilitando a propagação da disritmia. Essa hipótese é reforçada quando verificamos a eficiência dos benzodiazepínicos e em especial do diazepam em evitar e impedir a convulsão induzida pela lidocaína. Evidências experimentais⁽⁴⁰⁾ parecem mostrar que os benzodiazepínicos mimetizam os efeitos de neurotransmissor inibitório (glicina) a nível das sinapses centrais, potencializando a inibição, daí a sua eficácia como anticonvulsivante e ansiolítico. Esse efeito não só explica a eficácia do diazepam na prevenção das convulsões pelos anestésicos locais como também reforça a hipótese de que mecanismos monoaminérgicos estão envolvidos senão na gênese, ao menos na propagação da disritmia a nível do sistema límbico.

Estudo comparativo entre as doses convulsivantes médias e as doses letais médias da procaína, lidocaína, prilocaína e bupivacaína mostraram que a lidocaína possui o maior intervalo terapêutico entre a DC50 e a DL50 (^{3,3}), seguida pela prilocaína (^{2,1}). O intervalo observado para a procaína e a bupivacaína foi menor (^{1,6}) e semelhante. Esse resultado é interessante pois mostra que a convulsão isoladamente não é a principal responsável pelo óbito. Os resultados obtidos nesta série experimental em camundongos revelaram uma DC50 da lidocaína menor que aquela determinada anteriormente em nosso laboratório (¹⁵). Atribuímos a diferença ao fato de que nesta série as soluções de lidocaína foram preparadas na hora a partir do cloridrato, enquanto anteriormente utilizamos soluções comerciais há muito tempo estocadas, o que indica provável decomposição parcial da lidocaína.

Os registros eletroencefalográficos não nos permitem demonstrar, tanto nos animais agudos quanto nos crônicos, a existência de um foco específico para o início do processo convulsivo, embora em três animais tenhamos observado sinais de ativação restrita à amígdala ou ao hipocampo sob a forma de agulhas de alta voltagem sucedidas por ritmo teta. Um resultado importante foi a observação de que, nos animais agudos, a velocidade de injeção representa um fator que pode afetar o desenvolvimento da convulsão. Tanto as injeções muito rápidas quanto as muito lentas elevam o limiar convulsivo. As primeiras porque levam rapidamente o animal ao colapso circulatório com redução da velocidade de circulação e menor fluxo cerebral, além de acelerarem a depressão central; e as segundas porque permitem uma distribuição mais lenta e uniforme da droga por tecidos inespecíficos, reduzindo a sua concentração cerebral. Esse fator é muito importante e pode explicar porque, em muitos casos de absorção sistêmica, não se verificam convulsões, aumentando assim a imprevisibilidade da reação.

A participação dos efeitos cardiovasculares no quadro da intoxicação aguda é particularmente importante. O estudo das alterações hemodinâmicas produzidas pela lidocaína em cães revela aspectos dessa participação. Podemos observar, estudando-se o efeito da administração sistêmica venosa da bupivacaína e lidocaína, que a ação fundamental no aparelho cárdio-vascular passa-se no coração. A nível vascular não observamos efeito vasodilatador direto. Nossos resultados mostram que nas fases iniciais a alteração hemodinâmica fundamental que se registra é a redução do débito cardíaco por depressão miocárdica direta, conforme anteriormente observado também por Stewart e col. (³⁶). Nessa fase inicial em

que se pode registrar redução de 15 a 20% do débito cardíaco, a frequência cardíaca e a pressão arterial permanecem estáveis. Essa estabilidade da pressão arterial é mantida às custas de elevação da resistência periférica, por mecanismo provavelmente compensatório, reflexo. No caso da bupivacaína, entretanto, observa-se elevação muito maior da resistência. Em certos casos esta elevação é acompanhada de elevação da pressão arterial média, elevação esta que se registra mesmo em presença de redução do débito cardíaco, como pode ser observado na figura 6. Muito provavelmente esta elevação da resistência produzida pela bupivacaína é devida em parte a efeito vasoconstritor direto, tipo cocaína, conforme já foi descrito anteriormente com a mepivacaína (24). Essas observações tem especial importância quando observamos que a queda de pressão arterial é manifestação mais tardia do efeito depressor cárdio-vascular, principalmente no caso da bupivacaína. Em condições normais o registro da pressão arterial, ao lado da ausculta cardíaca constitui-se na única forma de monitorização cárdio-vascular de que se dispõe. Como vimos, entretanto, a medida da pressão arterial não retrata com fidelidade o momento hemodinâmico pois que um aumento compensatório ou direto, da resistência vascular periférica, mascara a depressão cardíaca já existente. Apenas quando o deficit do débito cardíaco é superior, cerca de 30%, é que começa a se registrar queda da pressão arterial, por insuficiência dos mecanismos compensatórios. Essa situação é ainda mais evidente com a bupivacaína, devido ao efeito vasoconstritor direto da droga, que retarda o aparecimento da hipotensão arterial. Na realidade as demonstrações de que os anestésicos locais possuem efeito vasodilatador são contraditórias. Muito embora tenha sido demonstrado por Thyrum e col. (37) que a procaína é vasodilatadora, nem todos os autores, trabalhando com outros agentes obtiveram o mesmo resultado. Sanders (35) estudando fragmentos isolados de veia mesentérica observou contrações rítmicas em resposta à lidocaína e à própria procaína. A mepivacaína também (24) exerce discreto efeito vasoconstritor direto. Lloyd (23) estudando a resistência vascular pulmonar observou nítido efeito vasoconstritor determinado por altas concentrações de procaína e tetracaína.

Nossos resultados experimentais demonstram que o suposto efeito vasodilatador periférico produzido pelos anestésicos locais, não se manifesta quando essas drogas são utilizadas por via sistêmica, dentro das nossas condições experimentais, já que registramos constante e altamente significativa elevação da resistência vascular periférica. Esta elevação deve ser atribuída, provavelmente, a uma resposta reflexa,

compensatória, muito embora não se possa descartar a possibilidade de efeito direto, principalmente no caso da bupivacaína. Mesmo durante a descompensação e o choque a resistência periférica encontra-se elevada não sendo possível caracterizar componente vasodilatador na resposta hipotensora aos anestésicos locais, a qual pode ser atribuída apenas ao efeito depressor cardíaco. Essa observação parece ser substanciada pela resposta à administração de cálcio. O cálcio administrado em plena depressão miocárdica pelo anestésico local, aumenta o débito cardíaco. Este aumento é acompanhado de gradual recuperação dos níveis tensionais e redução da pressão no átrio direito. A administração de cálcio numa dose de 0,05 a 0,1 mM/kg de peso nos parece técnica promissora para a correção do colapso cárdio-circulatório produzido pelos anestésicos locais, devendo ser investigada em profundidade. Outro importante resultado se obtém quando comparamos o grupo de animais em ventilação espontânea com os animais sob ventilação mecânica controlada. A tolerância dos animais em ventilação controlada ao efeito cardiodepressor tanto da bupivacaína quanto da lidocaína é bem maior. Em alguns dos animais em ventilação espontânea não foi possível completar a infusão da dose de controle de bupivacaína, tal o efeito cardiodepressor que se instala. Dois dos animais vieram mesmo a morrer após a infusão de doses de bupivacaína inferiores aquelas administradas quando o animal se encontrava sob ventilação controlada. Esse achado corrobora observações anteriores ⁽²⁷⁾ de que a insuficiência respiratória é fator preponderante na descompensação cárdiovascular, e de aumento de letalidade. A insuficiência respiratória observada em nossos animais foi exclusivamente de natureza central já que nenhum deles, nas doses empregadas, entrou em convulsão.

O efeito cárdiodepressor primário da lidocaína e da bupivacaína retrata-se também pela grande elevação da pressão no átrio direito que acompanha a redução do débito cardíaco. Essa elevação evidencia a depressão primária do inotropismo cardíaco como grande estase à montante da circulação venosa, depressão essa que foi possível mostrar diretamente em dois animais através o registro da dp/dt .

A morte em consequência da intoxicação aguda pelos anestésicos locais é, na maioria das vezes, consequência da depressão cardíaca primária ⁽³³⁾. A hipóxia e a acidose decorrentes da depressão respiratória associada exercem papel muito importante na aceleração dessa depressão, contribuindo para a descompensação, podendo mesmo, em certos casos, ser a causa primária da morte ⁽²⁸⁾.

Devido ao papel fundamental desempenhado pela depressão respiratória no agravamento do quadro tóxico agudo, tanto pelo fato de que a acidose agrava a intensidade e prolonga a duração das convulsões (18) como precipita a descompensação cardíaca, deve o tratamento do quadro basear-se em pronta assistência ventilatória. A instalação de ventilação controlada em regime de hiperventilação eleva o limiar de convulsão e pode por si só abolir as convulsões (10,18), bem como melhora as condições metabólicas cardíacas representando a mais eficiente e segura forma de tratamento do quadro tóxico sistêmico aos anestésicos locais. A utilização de cálcio venoso abre também uma nova perspectiva na terapêutica dessa complicação que merece ser avaliada cuidadosamente.

SUMMARY

AN EXPERIMENTAL STUDY OF SYSTEMIC EFFECTS OF LOCAL ANESTHETIC AGENTS

The author looks into the mechanism of local anesthetic induced convulsions. Some of the biochemical aspects are investigated mainly the ones related to the brain monoamines.

The hemodynamic changes that follow intravenous toxic doses of xylocaine and bupivacaine are analyzed and guidelines concerned to treatment are given.

REFERÊNCIAS

1. Bernahrd C G, Bohm E, Wiesel T — On the evaluation of the anticonvulsive effect of different local anesthetics. *Arch Int Pharmacodyn* 108:392, 1956.
2. Bernhard C G, Bohm E — Local anesthetics as anticonvulsants. A study on experimental and clinical epilepsy. Stockholm, Almqvist and Wiksell, 1965.
3. Bonnycastle D D, Giarman N J, Paasonen N K — Anticonvulsant compounds and -hydroxytryptamine in rat brain. *Brit J Pharmacol* 12:228, 1957.
4. Brobeck J R, Best C H, Taylor N B — As bases fisiológicas da prática médica. Guanabara, Koogan, Rio, 1976.
5. Chen G, Ensor C R, Bohner B — Studies of drug effects on electrically induced extensor seizure and clinical implications. *Arch Int Pharmacodyn* 178:183, 1968.
6. Crampton R S, Oriscello R G — Petit and grand mal convulsions during lidocaine hydrochloride treatment of ventricular tachycardia. *JAMA* 204:201, 1968.
7. Dawkins C J M — An analysis of the complication of extradural and caudal block. *Anaesthesia* 24:554, 1969.
8. De La Torre S C, Kawanaga N M, Mullan S — Seizure susceptibility after manipulation of brain serotonin. *Arch Int Pharmacodyn* 188:298, 1970.
9. De Jong R H — Anesthetic complications during continuous caudal analgesia for obstetrics: analysis of 826 cases. *Anesth e Analg* 40:384, 1961.
10. De Jong R H — Physiology and Pharmacology of local anesthesia. Charles C Thomas, Springfield, 1970.

11. De Jong R H, Walts L F — Lidocaine induced psychomotor seizure in man. *Acta Anesth Scand (Suppl)* 23:598, 1966.
12. De Jong R H, Robles R, Corbin R W — Central actions of lidocaine on synaptic transmission. *Anesthesiology* 30:19, 1969.
13. De Jong R H, Heavner J E — Diazepam prevents local anesthetic seizures. *Anesthesiology* 34:523, 1971.
14. De Jong R H, Heavner J E, De Oliveira L F — Nitrous oxide elevates local anesthetic seizure threshold. *Exp Neurol* 35:558, 1972.
15. De Oliveira L F, Bretas A D — Effects of 5-hydroxytryptophan, iproniazid, and p-chlorophenylalanine on lidocaine seizure threshold of mice. *Europ J Pharmacol* 29:5, 1974.
16. De Oliveira L F, Bretas A D, De Jong R H, Heavner J E — Limiar de convulsão à lidocaína (xilocaína(R)) e 5-hidroxitriptamina (serotonina) cerebral. *Rev Bras Anest* 24:4, 1974.
17. De Oliveira L F, Heavner J E, De Jong R H — 5-hydroxytryptophan intensifies local anesthetic induced convulsions. *Arch Int Pharmacodyn* 208:333, 1974.
18. Englesson S, Grevsten S — Influence o acid-base changes on Central Nervous System toxicity of local anesthetic agents. *Acta Anaesth* 18:88, 1974.
19. Frank G B, Sanders H D — A proposed common mechanism of action for general and local anesthetics in the central nervous system. *Br J Pharmacol* 21:1, 1963.
20. Gallagher B B — Aminoacids and cerebral excitability. *J Neurochem* 16:701, 1969.
21. Gallagher B B — Relationship of Phenylalanine to seizure threhsold during maturation. *J Neurochem* 17:373, 1970.
22. Litchfield J T, Wilcoxon F — A simplified method of evaluatin gdose effect experiments. *JPET* 96:199, 1949.
23. Lloyd T C — PO₂ dependent pulmonary vasoconstriction caused by procaine. *J Apl Physiol* 21:1439, 1966.
24. Luduena F P — Duration of local anesthesia. *Ann eRv Pharmacol* 9:03, 1969.
25. Lund P C — Peridural anesthesia, a review of 10.000 administrations. *Acta Anaesth Scand* 6:143, 1962.
26. Lund P C, Cwik J C, Pagdanganan R T — Etidocaine new long-acting local anesthetic agent: clinical evaluation. *Anesth Analg* 52:482, 1973.
27. Mark L C, Brand L, Goldenshohn E S — Recovery after procaine induced seizures in dogs. *Eletroenceph Clin Neurophysiol* 16:280, 1964.
28. Moore D C — Complications of regional anesthesia: etiology-signs and symptoms treatment. Charles C Thomas, Sringfield, 1955
29. Munson E S, Tucker W K, Ausinsch B, Malagode M H — Etidocaine, bupivacaine and lidocaine seizure threshold in monkeys. *Anesthesiology* 42:451, 1975.
30. Phillips O C, Ebner H, Nelson A T e col — Neurologic complications following spinal anesthesia with lidocaine: a prospective review of 10440 cases. *Anesthesiology* 30:284, 1969 .
31. Qreston J B — Effects of chlorpromazine on the central nervous system of the cat: a possible neural basis for action. *JPET* 118:100, 1958.
32. Prockop D J, Shore P A, Brodie B B — Anticonvulsant properties of monoaminoxidase inhibitors. *Ann N Y Acad Sci* 80:643, 1959.
33. Richards R K, Smith N T, Katz J — The effects of interaction between lidocaine and pentobarbital on toxicity in mice and guinea pig atria. *Anesthesiology* 29:493, 1968.
34. Roberts M H T, Straughan D W — An excitatory effect of 5-hydroxytryptamine on single cerebral cortical neurones. *J Physiol London* 188:27P, 1966.
35. Sanders H D — Procaine induced contraction in vein and its modification by drugs. *Canad J Physiol Pharmacol* 47:218, 1969.

36. Stewart D M, Rogers W P, Mahaffey J E, Witherspoon S, Woods E — Effect of local anesthetics on the cardiovascular system of the dog. *Anesthesiology* 24:620, 1963.
37. Thyrum P T, Luchi R J, Conn H L — The complex formations of procaine and procainamide with adenosine triphosphate. *JPET* 164:239, 1968.
38. Tuttle W W, Elliott H W — Electrographic and behavioral study of convulsants in the cat. *Anesthesiology* 30:48, 1969.
39. Wagman I H, De Jong R H, Prince D A — Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28:155, 1967.
40. Young A B, Zukin S R, Snyder S H — Interaction of benzodiazepines with central nervous glycine receptors: possible mechanism of action. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 71:2246, 1974.



CONGRESSOS DE ANESTESIOLOGIA E TERAPIA INTENSIVA

É lamentável que os Simpósios e Congressos de Terapia Intensiva, no Brasil, sejam realizados na mesma época em que tem lugar os Congressos Brasileiros de Anestesiologia. Talvez seja este um dos obstáculos na formação de Anestesiologistas-Reanimadores.

Gilberto Silva Byrne