

LIMIAR DE CONVULSÃO À LIDOCAÍNA E A 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA) CEREBRAL (*)

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

DRA. ALMA DINIZ BRÉTAS (***)

DR. JAMES E. HEAVNER (****)

DR. RUDOLPH H. DE JONG (*****)

Foram realizadas experiências em gatos e camundongos, procurando correlacionar a ação da serotonina (5 HT) cerebral na alteração do limiar de convulsão a lidocaína. Com esta finalidade foram feitas duas pesquisas paralelas, uma crônica e outra aguda, estudando-se os efeitos das alterações da serotonina cerebral sobre a dose eficaz média convulsivante.

Em ambos os grupos, os animais eram tratados com 5 hidroxitriptofano (5 HTP), iproniazida (IPZ) ou p-clorofenilamina (PCPA).

Verificou-se que a 5 HTP e a IPZ diminuem o limiar de convulsões a lidocaína em ambos os animais; por outro lado a 5 HTP aumenta a duração das convulsões induzidas e a PCPA aumenta o limiar das convulsões.

Os resultados apresentados sugerem uma relação entre os níveis de serotonina cerebral e a sensibilidade as convulsões pela lidocaína, e indicam que a lidocaína pode seletivamente exibir um efeito inibidor sobre o sistema límbico.

Um dos acidentes mais graves decorrente da administração de anestésico local é o aparecimento de crise convulsiva. Essa complicação tem seu mecanismo ainda obscuro. Trabalhos recentes (6,7,12,20,21) indicam que a convulsão induzida pelos anestésicos locais, apresenta diferenças significativas

(*) Prêmio Astra de 1973, conferido pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

(**) Livre-Docente de Farmacologia Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro — Anestesiologia do H. Clínicas da UEG — Rio de Janeiro.

(***) Bolsista no CNP — Pesquisadora do ICB, UFRJ.

(****) Assistant Professor, Dep. Anesthesiology-School of Medicine Un of Washington, Seattle, USA.

(*****) Professor, Dep. Anesthesiology, School of Medicine, Un of Washington Seattle — USA.

AP2054

para os modelos de convulsão generalizada produzidos pelo eletrochoque e leptazol. Guarda, por outro lado, semelhanças nas alterações de comportamento, na localização e no eletroencefalograma com o quadro da epilepsia psicomotora (6,12,16,20,21,22). Vários autores (8,10,12,16,20) mostraram que a amígdala e o hipocampo, (estruturas sub-corticais constituintes do sistema límbico) apresentam limiar convulsivo, à lidocaína e outros anestésicos locais, mais baixo que as demais estruturas do sistema nervoso central. Observaram alguns desses autores que, após injeção de dose convulsivante de lidocaína, era possível evidenciar, na maioria das vezes, atividade convulsiva eletroencefalográfica iniciando-se pela amígdala, para daí espalhar-se pelo córtex.

Utilizando em pacientes humanos, conscientes, doses sub-convulsivantes de lidocaína, de Jong observou (10) alterações eletroencefalográficas e de comportamento semelhantes às da epilepsia temporal ou psicomotora. Tais alterações seriam conseqüentes à maior especificidade da lidocaína pelo sistema límbico (amígdala), estrutura encarregada da expressão afetiva e da integração do comportamento emocional. Presta-se assim a lidocaína como modelo de estudo da convulsão psicomotora.

Ainda não é conhecido o mecanismo celular dessa disritmia. O mesmo acontece com a disritmia produzida pela lidocaína e demais anestésicos locais. Observações recentes, (3,4,5,11,17) entretanto, indicam a participação de mecanismos mono aminérgicos, particularmente triptaminérgicos, na gênese da convulsão.

Mostraram Bonnycastle et col. (3,4) que algumas substâncias anti-convulsivantes aumentam especificamente o conteúdo cerebral de 5-hidroxitriptamina (5-HT). A elevação, entretanto, da 5-HT cerebral por inibidor da MAO (Iproniazida-IPZ) ou pela administração de 5-HTP, (D-L-5-hidroxitriptofano), precursor imediato da 5-hidroxitriptamina, não protegeu os animais da dose convulsivante do leptazol. Resultados diferentes foram obtidos por Prockop e col (17). Relataram esses autores atividade anticonvulsivante de inibidores da MAO, como a iproniazida, atividade essa que era mais marcada quando associavam 5-HTP à IPZ. A administração isolada de 5-HTP, entretanto, não acarretava alteração significativa do limiar de convulsão ao eletrochoque ou ao pentilenotetrazol. Posteriormente, Chen et col (5) mostraram que a redução do limiar de convulsão do camundongo ao eletrochoque, produzida pela reserpina, podia ser impedida pelo tratamento prévio com inibidor da MAO. Recentemente, De La Torre et col (11) demonstraram que a administração de 5-HTP em camundongos tratados por inibidor da MAO pro-

tegia parcialmente os animais dos efeitos convulsivantes do leptazol, confirmando os resultados de Prockop et col. (17).

Estudamos neste trabalho, os efeitos da alteração das taxas de 5-HT cerebral sobre a dose eficaz média convulsivante (DE_{50}) da lidocaína, com o objetivo de avaliar o envolvimento de mecanismo triptaminérgico nesse tipo de convulsão experimental.

MATERIAL E MÉTODO

1. *Experiências Crônicas* — Sete gatos adultos, de ambos os sexos, pesando de 2,5 a 3,5 kg, foram anestesiados, sob entubação, pelo halotano. Durante a anestesia implantamos eletródios extradurais, monopolares, de aço inoxidável, nas regiões frontais, silvianas médias e occipitais do crânio. Em quatro gatos foram também implantados eletródios bipolares na amígdala basal esquerda e no hipocampo ventral direito, com o auxílio de aparelho estereotáxico (DKI). Os eletródios eram a seguir soldados a tomada de 14 pinos que era fixada por meio de acrílico dental ao crânio dos animais. A anestesia era a seguir interrompida e durante duas semanas os animais recuperavam-se da cirurgia. Os animais sobreviveram por muitos meses sem quaisquer alterações. Após o término da série experimental eram sacrificados com pentobarbital. Os cérebros, após retirados, eram fixados pela formalina e depois examinados macroscópica e microscopicamente para verificação de possíveis lesões e correta localização dos eletródios.

O limiar de controle à convulsão tônico-clônica era determinado para cada animal através de pequenos aumentos semanais das doses de lidocaína venosa (i.v.), conforme método já descrito anteriormente (3,9). Nova determinação do limiar era feita mais tarde pelo mesmo método, após tratar-se previamente (90 minutos) o animal com 5-HTP (100 mg/kg i.v.) antes de cada administração de lidocaína.

Antes da experiência ligava-se a tomada existente no crânio do animal, através cabo blindado, a polígrafo Grass de 8 canais, e fazia-se registro contínuo do eletroencefalograma (EEG) até a recuperação total dos padrões de controle. O EEG era gravado simultaneamente em fita. Mais tarde era

Agradecemos à Astra Co. (USA) e à Astra Química do Brasil Ltda., o fornecimento de lidocaína (Xilocaína(R)) e à Pfizer Co (USA) o fornecimento de PCPA.

processada sua análise espectral (Power Spectra Analysis) em computador PDP-15 (Digital Co.) para avaliação quantitativa das alterações (duração das amostras = 30 seg.).

2. *Experiências agudas* — Camundongos de ambos os sexos, pesando de 15 a 20 g, foram utilizados para o cálculo da dose convulsivante média (DE_{50}) à lidocaína (intraperitoneal).

Os animais foram divididos em 5 grupos: a) grupo controle não tratado; b) grupo tratado com 5-HTP (100 mg/kg i.p.) 90 minutos antes do teste com a lidocaína; c) grupo tratado com Iproniazida IPZ (100 mg/kg i.p.) 150 minutos antes do teste com a lidocaína; d) grupo tratado com iproniazida (100 mg/kg i.p.) e após 60 minutos, com 5-HTP (100 mg/kg i.p.). Após 90 minutos era testada a lidocaína; e) grupo tratado com p-clorofenilalanina — PCPA — (300 mg/kg i.p.). Este último grupo era tratado com PCPA por 3 dias consecutivos, sendo testado no quarto dia. Para cada determinação de DE_{50} pelo menos 4 pontos da curva dose-efeito eram determinados, cada ponto correspondendo a 10 animais.

A dose convulsivante média (DE_{50}) da lidocaína venosa (gatos) e seu limite de confiança de 95%, foram computados a partir da equação da reta (linha de regressão) que descreve a relação entre os probitos dos efeitos e o logarítimo das doses em computador PDP-15 da Digital Co.

As DE_{50} convulsivante da lidocaína i.p. (camundongos) foram calculadas a partir das linhas de regressão utilizando-se o método de Litchfield e Wilcoxon. A homogeneidade dos dados e o paralelismo das linhas foram testados pelo mesmo método.

O D-L-5-hidroxitriptofano para administração venosa, era diluído a 3% em soro fisiológico aquecido, acidificado a pH 5 com HCl. Para administração intraperitoneal, era solubilizado a 1% em soro fisiológico aquecido. A p-clorofenilalanina era administrada em suspensão a 1% em óleo vegetal.

RESULTADOS

1. *Experiências crônicas* — A DE_{50} convulsivante venosa da lidocaína nos gatos normais acordados foi de 8,28 mg/kg. A linha de regressão aparece na figura 1 e a DE_{50} computada a partir da linha de regressão, aparece na tabela I. Nos animais tratados com 5-HTP a DE_{50} caiu para 6,96 mg/kg, uma redução de 16% no limiar de convulsão. (tabela I). Por outro lado, observamos em todos os animais tratados com 5-HTP aumento de 2 a 6 vezes na duração das convulsões, e

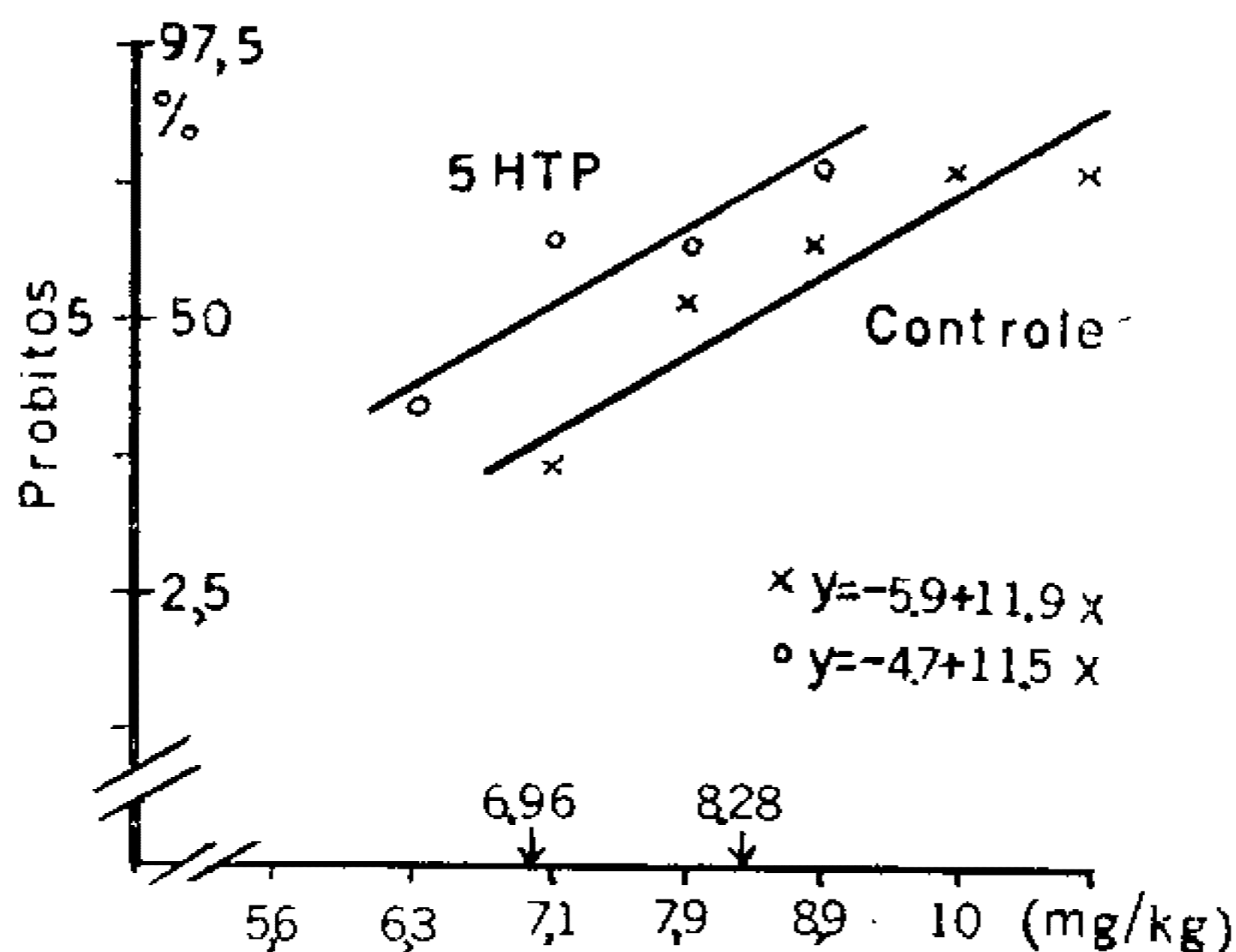


FIGURA 1

Efeito do 5-HTP (100 mg/kg i.v.) no limiar de convulsão de gatos à lidocaína (i.v.). Na horizontal doses de lidocaína (i.v.). Na vertical incidência de convulsão em percentagem e em probitos. As linhas de regressão foram plotadas das equações computadas a partir dos dados experimentais, assinalados no gráfico.

TABELA I

DE₅₀ CONVULSIVANTE DA LIDOCAÍNA (i.v.) EM GATOS

Grupo	Tratamento	N.º animais	DE ₅₀ (mg/kg)	Limite de 95%
Contrôle	—	7	8,28	7,64 — 8,97
5-HTP	5-HTP-100 mg/kg i.v.	7	6,96	6,39 — 7,60

aumento da depressão secundária do EEG induzida pela lidocaína. Um dos animais morreu em estado semelhante a “estado de mal” epiléptico, após receber uma dose convulsivante limiar de lidocaína. Outros dois animais, apresentaram estado semelhante impedido após 20 minutos, pelo diazepam (0,25 mg/kg i.v.). Em 3 animais pudemos observar algumas vezes o aparecimento de atividade convulsiva inicialmente localizada à amígdala, confirmando resultados já descrito por outros autores (8,12,21).

2. *Experiências agudas* — Alteração significativa do limiar de convulsão à lidocaína foi também observada nesse grupo de experiências. A DE_{50} convulsivante da lidocaína i.p. que no grupo de camundongos controle, foi de 76,0 mg/kg, nos animais tratados previamente pelo 5-HTP caiu para 60,0 mg/kg. (fig. 2, tab. II) O grupo tratado com iproniazida

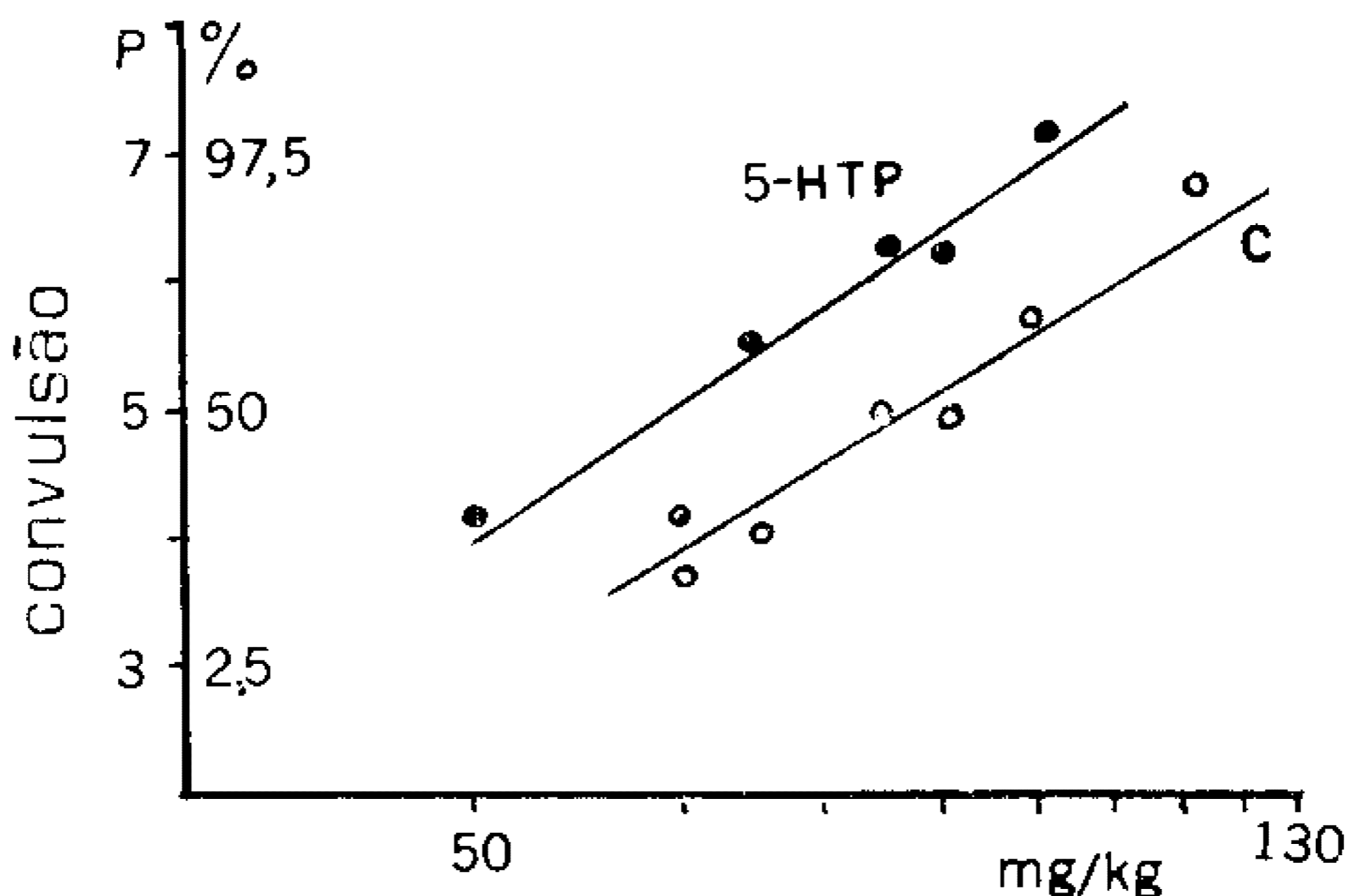


FIGURA 2

Efeitos do 5-HTP (100 mg/kg i.p.) no limiar de convulsão de camundongos à lidocaína (i.p.). Na horizontal doses de lidocaína (i.p.). Na vertical incidência de convulsão em porcentagem e em probitos.

TABELA II

 DE_{50} CONVULSIVANTE DA LIDOCAÍNA (i.p.) EM CAMUNDONGOS

Grupo	Tratamento	n.º ani	(mg/kg)	Limite de 95%	X ²	P
Controle	—	60	76,0	64,4 — 89,6	2,18	< 0,05
5-HTP	100 mg/kg ip.	60	60,0	54,5 — 66,0	5,79	< 0,05
IPZ	100 mg/kg ip.	41	58,0	51,8 — 64,9	2,21	< 0,05
IPZ-5-HTP	IPZ-100 mg/kg ip.	40	44,5	39,8 — 50,8	1,44	< 0,05
PCPA	5-HTP-100 mg/kg ip. 300 mg/kg dias (ip.)	50	90,0	81,01 — 96,2	5,53	< 0,05

apresentou uma DE_{50} convulsivante de 58,0 mg/kg próximo ao valor do grupo tratado com 5-HTP. fig. 3, tab. II) O grupo tratado com iproniazida e a seguir 5-HTP teve a DE_{50} reduzida para 44,5 mg/kg, (fig. 3, tab. II). Já no grupo tratado com PCPA ao fim de 3 dias de tratamento a DE_{50} elevou-se nos animais tratados com 5-HTP e iproniazida significativo aumento na duração das convulsões. (tab. III).

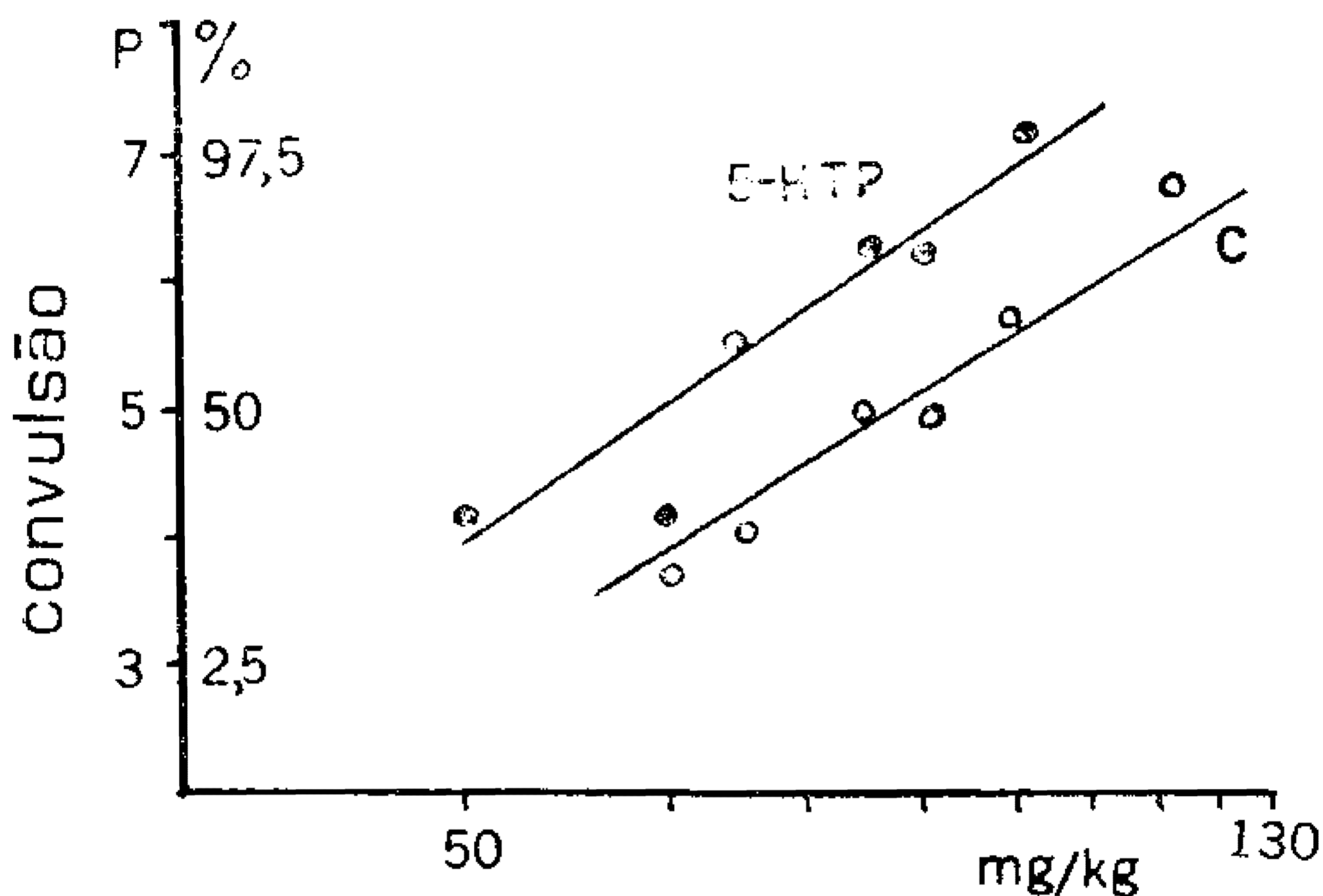


FIGURA 3

Efeitos da Iproniazida (IPZ — 100 mg/kg i.p.), do 5-HTP (100 mg/kg i.p.) após IPZ (100 mg/kg i.p.), e da PCPA (P-300 mg/kg i.p. por 3 dias), no limiar de convulsão de camundongos à lidocaína (i.p.). Na horizontal doses de lidocaína (i.p.).

Na vertical incidência de convulsão em percentagem e em probitos.

TABELA III

DURAÇÃO MÉDIA DAS CONVULSÕES A LIDOCAÍNA (i.p.) EM CAMUNDONGOS

Grupo	DOSE DE LIDOCAÍNA (i.p.)		
	60 mg/kg	70 mg/kg	90 mg/kg
Controle	145 s	260 s	480 seg.
5-HTP	330 s	600 s	1272 seg.
IPZ	590 s	890 s	d.n.t +
IPZ + 5-HTP	2212 s	1325 s	d.n.t +
PCPA	d.n.t +	d.n.t +	580 seg.

+ d.n.t: dose não testada no grupo.

DISCUSSÃO

Vários autores descreveram relação entre a 5-hidroxitriptamina (5-HT) cerebral e a atividade anti-convulsivante de certos medicamentos ^(3,4,17). Demonstraram trabalhos posteriores ^(5,11), embora não de forma conclusiva, a interferência dos níveis de 5-HT cerebral no limiar de convulsão ao eletrochoque e ao leptazol. Nossos resultados, embora demonstrem que a alteração dos níveis cerebrais de 5-HT trazem significativas alterações do limiar da convulsão à lidocaína, contrastam com aqueles obtidos previamente por outros autores. Observamos que a administração de 5-HTP, precursor metabólico imediato da 5-HT que acarreta grande elevação da 5-HT cerebral ^(4,17), reduz o limiar de convulsão à lidocaína em camundongos e gatos, prolongando também a duração das convulsões. A administração do inibidor da MAO (Iproniazida — IPZ), que causa elevação das monoaminas cerebrais por bloquear sua biotransformação ⁽¹⁷⁾, também produziu redução significativa do limiar de convulsão. A observação de que o tratamento prévio com IPZ potencializa os efeitos da 5-HT no limiar de convulsão, corrobora essa observação. A IPZ por proteger da metabolização a 5-HT recém-formada a partir do 5-HTP, acarreta acúmulo maior de 5-HT no cérebro que o produzido pela administração apenas de 5-HTP. Se a hipótese de que o acúmulo de 5-HT é responsável pelo efeito do 5-HTP e da iproniazida no limiar da convulsão for correta, tem que se admitir que a redução da 5-HT cerebral apresente efeito oposto. Este efeito é observado quando os animais são tratados com PCPA. A PCPA é aminoácido inibidor específico da triptofano-hidroxilase, enzima importante e estágio limitante na síntese da 5-HT, e acarreta redução específica e significativa das taxas de 5-HT no cérebro. ^(14,19)

Além da redução da DE_{50} convulsivante da lidocaína pelo 5-HTP e IPZ, o aumento da duração das convulsões foi também significativo. Em 3 dos animais crônicos tratados pelo 5-HTP, desenvolveu-se estado similar ao “Estado de Mal” epiléptico. Esse efeito é mais uma evidência de alteração da sensibilidade do SNC à lidocaína pela elevação da 5-HT cerebral. Esses resultados demonstram a relação íntima entre o limiar de excitabilidade do SNC à lidocaína e os níveis de 5-HTP, desenvolveu-se estado similar ao “estado de mal”

O efeito convulsivante da lidocaína não encontra explicação imediata em seu efeito estabilizador da membrana celular ⁽²⁰⁾. Evidências experimentais, entretanto, já mostraram que os anestésicos locais também interferem com o processo de liberação de neurotransmissor pelas terminações nervosas ⁽²³⁾.

O fato do 5-HTP e da PCPA produzirem alteração específica no metabolismo cerebral da 5-HT e o limiar de convulsão à lidocaína confirma a relação entre os níveis da 5-HT e no limiar de excitabilidade de determinadas estruturas cerebrais. Uma dessas estruturas parece ser a amígdala, que é rica em 5-HT⁽²⁾ e particularmente sensível ao efeito convulsivante da lidocaína^(6,8,20,21,22). O conteúdo elevado de 5-HT nessa estrutura sugere que essa monoamina exerça aí papel de neurotransmissor. Nossos resultados mostram que a elevação da 5-HT cerebral baixa o limiar de excitabilidade do sistema nervoso central (SNC) à lidocaína, efeito oposto sendo produzido pela depleção de 5-HT. Aceitando-se a hipótese de que o processo convulsivo induzido pela lidocaína tem sua origem na amígdala, podemos admitir seja a redução do limiar de convulsão conseqüente à elevação do conteúdo em 5-HT dessa estrutura. Por outro lado, como já foi demonstrado por Preston⁽¹⁵⁾, bloqueio seletivo de influências inibitórias (pré ou pós-sinápticas) na amígdala produz também ativação dessa estrutura. É possível que a lidocaína deprima seletivamente terminações inibitórias, mais sensíveis, na amígdala, talvez por comprometer a liberação do neurotransmissor, uma vez que já foi demonstrado que essas terminações parecem ser mais sensíveis aos anestésicos locais que as terminações excitatórias⁽¹³⁾. Para Wagman et col.⁽²⁰⁾ essa diferença de sensibilidade pode depender de mecanismos semelhantes àqueles responsáveis pelo bloqueio diferencial periférico. Esse bloqueio de inibição levaria à liberação de sinapses excitatórias, mais resistentes ao anestésico local, e em conseqüência à ativação desordenada da amígdala com aparecimento de atividade convulsiva nessa estrutura.

A 5-HT provavelmente seria neuro-hormônio excitatório ao nível dessas sinapses, já que a elevação de seu conteúdo cerebral favorece o aparecimento da convulsão à lidocaína, enquanto sua depleção eleva o limiar de convulsão.

A diferença de resultados encontrada para os trabalhos anteriores, pode estar relacionada aos diferentes modelos de convulsão experimental estudados, bem como aos diferentes locais mecanismos de ação, do eletrochoque, leptazol e lidocaína. Há fortes evidências a favor dessa hipótese, pois tanto o padrão eletroencefalográfico de doses subconvulsivantes de lidocaína^(10,20,12), quanto o local primário de sua ação convulsivante (amígdala)^(6,8,20,21,22) são distintos daqueles do leptazol e do eletrochoque. Além disso, vários autores já demonstraram que a 5-HT tanto pode determinar excitação quanto inibição no sistema nervoso central^(1,18), dependendo da estrutura e, mais particularmente, da sinapse em estudo. Assim, é possível que a alteração do metabolismo ("turn-

over") da 5-HT cerebral afete diversamente, em diferentes estruturas do SNC, mecanismos celulares triptaminérgicos, ligados à gênese das convulsões.

SUMMARY

CONVULSION THRESHOLD TO CEREBRAL LIDOCAINE AND 5-HYDROXYTRYPTOPHAN

5-Hydroxytryptophan (5-HTP) and Iproniazid lower the lidocaine seizure threshold in cats and mice. P-Clorophenylalanine, after a 3 day treatment, increases lidocaine seizure threshold. On the other hand 5-HTP increases the duration of seizures induced by lidocaine. The authors based on their present results and former observations, point to a relation of 5-HT brain levels and lidocaine seizure susceptibility in cats and mice, and propose that lidocaine could depress, inhibitory synapses on Amygdala, selectively.

REFERÊNCIAS

1. Avanzino G L, Bradley P B, Wolstencroft S N — Pharmacological properties of neurones of the paramedian reticular nucleus. *Experientia* XXII: 410, 1966.
2. Bogdanski D F, Weissbach H, Udenfriend S — Pharmacological studies with tse serotonin precursor 5-Hydroxytryptophan. *J Pharmacol exp Ther* 122: 182, 1950.
3. Bonnycastle D D, Paasonen N K, Giarman N J — Diphenylhydantoin and brain levelsof 5-hydroxytryptamine. *Nature* 178:990, 1956.
4. Bonnycastle D D, Giarman N J, Paasonen N K — Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in Rat brain. *Br J Pharmacol* 12:228, 1957.
5. Chen G, Ensor C R, Bohner B — Studies of drugs effects on electrically induced extensor seizures and clinical implications. *Arch int Pharmacodyn* 178:183, 1968.
6. de Jong R H — Local Anesthetic Seizures. *Surg Digest* 3:30, 1968.
7. de Jong R H — Local Anesthetic Seizures. *Anesthesiology* 30:5, 1969.
8. de Jong R H, Heavner J E — Diazepam prevents local anesthetic convulsion. *Anesthesiology* 34:523, 1971.
9. de Jong R H, Heavner J E — Local Anesthetic seizure prevention: Diazepam versus pentobarbital. *Anesthesiology*, 36:449, 1972.
10. de Jong R H, Walts L F — Lidocaine induced psychomotor seizures in man. *Acta Anesth Scand Supp* (1070) 23:598, 1966.
11. De La Torre S C, Kawanaga N M, Mullan S — Seizure susceptibility after manipulation of brain serotonin. *Arch int Pharmacodyn* 188:298, 1970.
12. Eidelberg E, Neer H M, Miller M K — Anticonvulsant properties of some benzodiazepine derivatives: Possible use against psychomotor seizures. *Neurology* 15:223, 1965.
13. 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.
15. Preston J B — Effects chlorpromazine on the central nervous system of the cat: a possible neural basis for action. *J Pharmacol exp Ther* 118:100, 1956.
16. Prince D A, Wagman I N — Activation of limbic system epileptogenic foci with intravenous lidocaine. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol* 21:416, 1966.
17. Prockop D J, Shore P A, Brodie B B — Anticonvulsant properties of monoaminoxidase inhibitors. *Ann N Y Acad Sci* 80:643, 1959.

18. Robert M H T, Straufham D W — An excitatory effect of 5-hydroxytryptamine on single cerebral cortical neurones. *J Physiol (London)* 188:27P, 1966.
19. Sjoerdsma A — Serotonin now: Clinical implications of inhibiting its synthesis with para-chlorophenylalanine. *Ann int Med* 73:607, 1970.
20. Wagman I H, de Jong R H, Prince D A — Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology*, 28:115, 1967.
21. Wagman I H, de Jong R H, Prince D A — Effects of lidocaine on spontaneous cortical and subcortical electrical activity: Production of seizures discharges. *Arch Neurol* 18:277, 1968.
22. Tuttle W W, Riblet L A — Investigation of the amygdaloid and olfactory electrographic response in the cat after toxic dosage of lidocaine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 28:601, 1970.
23. Von Euler V S, Lishajko F — Effects of some drugs on the release of noradrenaline from isolated nerve granules. *Biochem Pharmacol* 9:77, 1962.

★ ★ ★

DIRETORIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA
DE
ANESTESIOLOGIA

1 9 7 4

- Presidente:* Dr. Antônio O. Albuquerque, E.A.
Vice-Presidente: Dr. José Warmuth Teixeira, E.A.
Secretário: Dr. Milton M. da Luz, E.A.
Tesoureiro: Dr. Antônio Patury e Souza, E.A.
Diretores: Dr. Geraldo Berquó I. Ferreira, E.A.
Dr. Benedito de Abreu Lima Neto, E.A.
Dr. Carlos Pereira Parsloe, E.A.