

## PREVENÇÃO PELO DIAZEPAM E PELO PENTOBARBITAL DAS CONVULSÕES PELOS ANESTÉSICOS LOCAIS

DR. L. F. DE OLIVEIRA  
DR. J. H. HEAVNER -  
DR. R. H. DE JONG

*É feito um estudo comparativo entre o diazepam e o pentobarbital na prevenção das convulsões produzidas pelos anestésicos locais.*

*O estudo teve por base o fato de ser o sistema límbico o foco das convulsões, e também ser o local eletivo de ação dos benzodiazepínicos. Verificou-se que o diazepam dobra o limiar convulsivante em animais de laboratório, apresentando a vantagem sobre o pentobarbital de não interferir sobre a respiração nem com as atividades de consciência e motora.*

AP 2336

A convulsão é um dos mais temíveis efeitos tóxicos produzidos pelos anestésicos locais. Como a lidocaina é hoje extensamente utilizada como agente antiarrítmico, esse tipo de acidente é visto cada vez com maior frequência (1). Atualmente a profilaxia das convulsões induzidas pelos anestésicos locais baseia-se no trabalho clássico de Tatum (1952)<sup>(2)</sup>, que demonstrou que os barbitúricos evitam a convulsão induzida pela cocaína em animais de laboratório.

Pesquisas recentes apontam o sistema límbico como o foco da convulsão induzida pelos anestésicos locais (3,4) e despertaram o interesse pelo estudo do efeito de substâncias que sabidamente deprimem mais especificamente o sistema límbico — como os benzodiazepínicos — sobre as convulsões induzidas pelos anestésicos locais. Do ponto de vista teórico essas substâncias deveriam ser profiláticos mais específicos. Tal hipótese se confirmou recentemente (5) quando demonstrou que o diazepam (Valium) em doses clínicas, é capaz de dobrar a dose limiar convulsivante de lidocaina em gatos.

(\*) Trabalho do Departamento de Anestesiologia da Escola de Medicina da Universidade de Washington. Seattle, Washington.

Em nosso estudo fazemos uma comparação da atividade farmacológica do diazepam na prevenção das convulsões pela lidocaína, com os efeitos do pentobarbital, escolhido como representante dos barbitúricos devido a seu extenso uso como medicação pré-anestésica.

Para êsse estudo foram utilizados gatos (<sup>5</sup>) com eletródios crônicamente implantados em várias regiões corticais e ao sistema límbico. As experiências eram feitas com os animais acordados. O EEG era registrado continuamente e análise espectral (power spectra analysis) feita ininterruptamente em amostras de 30 seg de duração, por intermédio de computador digital PDP-15.

Inicialmente a dose mínima convulsivante era determinada para cada animal através injeções em doses crescentes (à razão de 2.5 mg/kg) de lidocaína (Xilocaína). Cada injeção era feita com uma semana de intervalo. Após estabelecer a dose limiar, os animais eram tratados com diazepam na dose de 0.25 mg/kg IM, ou pentobarbital na dose de 10 mg/kg IM. Os efeitos desses medicamentos na consciência, caminhar e coordenação motora foram analisados uma hora após. O pentobarbital afetou mais profundamente os animais que o diazepam. Os animais sob ação do pentobarbital apresentaram-se sonolentos, e com comprometimento da função motora. Já o diazepam praticamente não alterou a consciência ou a função motora dos animais.

Após 1 hora da administração do pentobarbital ou do diazepam, a dose limiar de lidocaína era repetida, e a cada semana aumentada de 2,5 mg/kg até que se estabelecesse a nova dose limiar convulsivante.

O diazepam na dose de 0.25 mg/kg IM, e o pentobarbital na dose de 10 mg/kg IM, elevaram o limiar de convulsão, aproximadamente do mesmo valor.

A  $DE_{50}$  da lidocaína (dose convulsivante para 50% da população) nos animais não tratados foi de 8.4 mg/kg, enquanto que nos animais tratados pelo diazepam elevou-se a 16.8 mg/kg e nos tratados pelo pentobarbital a 17.6 mg/kg. A diferença de menos de 5% entre as duas populações, embora estatisticamente significativa ( $p < 0.05$ ), clinicamente não é importante.

Como a dose de pentobarbital utilizada foi elevada, bem acima da utilizada clinicamente, enquanto que a de diazepam se encontra dentro da faixa clínica, os resultados adquirem ainda maior importância.

O pentobarbital em dose elevada, capaz de induzir alterações respiratórias, de consciência, e motoras, não demonstrou ser mais eficaz na prevenção das convulsões que o dia-

zepam em doses clínicas, que praticamente não alteram a consciência, a respiração, ou a função motora do animal.

Por outro lado, o pentobarbital potencializou os efeitos depressivos da lidocaína sobre a respiração e o miocárdio levando em 2 animais a parada respiratória e subsequente parada cardíaca recuperada com massagem externa e assistência respiratória). Já o pré-tratamento pelo diazepam não interferiu com os efeitos cardíacos e respiratórios da lidocaína e em 3 animais mesmo, reduziu os efeitos da lidocaína sobre a pressão arterial e o ritmo cardíaco.

Parece assim ser o diazepam uma substância extremamente promissora para a profilaxia das convulsões pelos anestésicos locais.

Muito embora devamos ser cuidadosos ao transpor resultados laboratoriais para o homem, sem dúvida alguma o diazepam parece apresentar inúmeras vantagens sobre os barbitúricos como profilático dos efeitos tóxicos da lidocaína. Acreditamos que em tôdas aquelas oportunidades em que têm de ser administradas, grandes doses de anestésico local como no tratamento de arritmias cardíacas ou na realização de bloqueios anestésicos o diazepam deva ser substância de escolha para a prevenção dos acidentes convulsivos.

Agradecemos ao Lab. Astra (U.S.A.) o fornecimento de Xilocaina, e ao Lab. Hoffman-LaRoche (U.S.A.) o fornecimento de Valium utilizados neste trabalho.

### SUMMARY

#### THE PREVENTION OF LOCAL ANESTHETIC CONVULSIONS BY DIAZEPAM OR PENTOBARBITAL

This is a comparative study between diazepam and pentobarbital used for the prevention of convulsions due to local anesthetics.

The limbic system seems to be the initial site of these convulsions, and is also the site of action of diazepam. In animal experiments diazepam doubled the dose necessary to induce convulsions, without interfering on respiration motor activity, or level of consciousness.

### REFERÊNCIAS

1. Crampton, R S and Oriscello, R G — Petit and grand-mal convulsions during lidocaine hydrochloride treatment of ventricular tachycardia. *JAMA* 204:201-204, 1968.
2. Tatum, A L., Atkinson, A J., Collins, K H — Acute cocaine poisoning, its prophylaxis and treatment in laboratory animals. *J. Pharmacol. Exp Ther.* 26:325-335, 1925.
3. Prince, D A., Wagman, I H — Activation of limbic system epileptogenic foci with intravenous lidocaine. *EEG Clin. Neurophysiol.* 21:416, 1966.
4. Tuttle, W W., Riblet, L A — Investigation of the amygdaloid and olfactory electrographic response in the cat after toxic dosage of lidocaine. *EEG Clin. Neurophysiol.* 28:601-608, 1970.
5. de Jong R H and Heavner, J E — Diazepam prevents local anesthetic convulsions. *Anesthesiology* 34:523-531, 1971.