

Relações entre a Idade e a Toxicidade de Anestésicos Locais do Tipo Amida em Animais de Experimentação

N. B. Vale, TSA¹, L. F. B. Vale² & J. R. Leite³

Vale N B, Vale L F B, Leite J R – Age-related toxicity induced by local anesthetics of the amide-type in mice.

Possible age-related variations in lidocaine (LIDO), bupivacaine (BUPI) and pentylentetrazol (PTZ) -induced convulsions and deaths are investigated. In spite of the subcortical origin of these seizures only PTZ was an effective convulsant since neonatal period. There was a hyporesponsive period for local anesthetic (LA) -induced seizures on the first week of life along with the highest incidence of BUPI-induced deaths with no previous convulsive episode. We found the greatest sensibility to both amides in the third postnatal week (weaning) probably corresponding to functional maturation of the amygdala, s. *nigra* and cholinergic-opioid systems which facilitate the LA-induced convulsions. In 365-day-old mice there was a slight incidence of seizure but an actual increment in LIDO-induced post-ictal mortality. These lend support to the concept that primarily the immaturity or deterioration of neurotransmitter systems and age-related pharmacokinetic alterations may play an important role in LA-induced seizure severity and mortality.

Key Words: AGE, ANESTHETICS: local, bupivacaine, lidocaine; ANIMAL: mouse; COMPLICATIONS: seizures, mortality; TOXICITY: local anesthetic

O estudo ontogenético da quimioconvulsão desencadeada pela administração de anestésicos locais (AL) adquire especial importância a medida que fornece subsídios para uma melhor compreensão de sua fisiopatologia, bem como dos mecanismos neurais que facilitam ou dificultam o aparecimento da convulsão. O cérebro do homem e do roedor estão imaturos no nascimento, mas diferem enormemente quanto à velocidade de maturação

pós-natal (sinaptogênese, mielinização, hiperplasia glial etc.), de modo que no desmame do camundongo (25º dia), a maturação cerebral já está praticamente concluída, tanto a nível do sistema de neurotransmissores (NT) facilitadores ou inibidores da convulsão¹⁻⁵, quanto a núcleos e vias relacionadas com a convulsão provocada por AL, como a amígdala, hipocampo e *substantia nigra*. Comparativamente, a maturação do cérebro do rato no 1º dia de vida seria a de um feto de seis meses; no 5º dia equivaleria à do recém-nascido humano. No entanto, na época do desmame do filhote (25º dia) corresponderia à de uma criança de quatro anos¹⁰.

Embora a criança não seja na fase perinatal submetida a bloqueios anestésicos, o recém-nascido pode receber inadvertidamente doses altas de AL administradas à mãe durante uma anestesia condutiva para o parto, gerando sintomatologia que pode ser confundida com asfixia: flacidez, insuficiência respiratória, disritmias cardíacas, entre outros¹. Este conhecimento passa a ser relevante quando estudos epidemiológicos indicam serem os distúrbios convulsivos humanos mais altos no 1º ano de vida, com predominância (85%) no primeiro mês de vida^{10,11,14}

Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Psicobiologia, Departamento de Fisiologia da UFRN, financiamento parcial do CNPq e Tema Livre apresentado no XXXIII Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Florianópolis, SC.

1 Professor de Farmacologia, Anestesiologista do Hospital Professor Luis Soares, Natal, RN

2 Acadêmico de Medicina

3 Professor do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina, São Paulo

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale
Av. Getúlio Vargas, 550 – Ed. Ana Terra – ap. 201
59000 – Natal -RN

Recebido em 12 de novembro de 1987
Aceito para publicação em 16 de junho de 1988
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Mesmo que a idade não seja o fator mais determinante da toxicidade dos AL, o idoso é submetido mais amiúde a bloqueios anestésicos no tratamento de seus males. Como o processo de envelhecimento facilita o aparecimento de alterações vasculares, metabólicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o conjunto dessas mudanças explica a variabilidade da toxicidade central e periférica da lidocaína(LIDO) e da bupivacaína (BUPI).

Mesmo que em condições experimentais de laboratório possa ser estabelecida a concentração efetiva mínima (CEM) de um AL como a LIDO (a CEM seria de 0,02%. isto é, 1 mM.l.⁻¹ ou 0,28 mcg. ml.⁻¹)¹⁵, esta premissa farmacológica pode induzir ao anestesiológico um estado de segurança no uso clínico dos AL, quando estabelece uma relação cartesiana dose/efeito através do cálculo dose (mg) peso (kg) para assegurar a eficácia e minimizar a toxicidade. No entanto, os AL são substâncias altamente lipossolúveis, podendo atingir por sobredosagem ou absorção acidental altas concentrações plasmáticas, com repercussões a nível de sistema nervoso central (SNC) e secundariamente no sistema cardiovascular (SCV)¹⁶⁻¹⁹. Por outro lado, modificações na homeostase interna do objetivo biológico, como sexo²⁰ ritmo circadiano²¹ insuficiências renal e hepática¹⁶, ligação às proteínas plasmáticas²² e acidose²³, alteram o binômio eficácia/toxicidade. Assim, a faixa etária passa a ser fator interno importante à medida que possa afetar o efeito final dos AL. Ao analisar a extensão do bloqueio de 2.000 anesthesias peridurais em pacientes de dois a 102 anos, Bromage encontrou um aumento linear diretamente proporcional a idade que justifica a opção por menores volumes no idoso¹⁶ Ensejando uma melhor compreensão do fator etário, estabelecemos como proposta básica de nossos experimentos a determinação da influência da idade na suscetibilidade à convulsão e a mortalidade por administração de anestésicos locais tipo amida no camundongo neonato (3º dia) até o idoso (365º dia de vida).

METODOLOGIA

A) Sujeitos – camundongos albinos de três a 365 dias de idade submetidos desde o nascimento a um ciclo claro/escuro de 12 h com alimentação ad libitum, alojados coletivamente (20 animais) em gaiolas de plástico a uma temperatura de 23 ± 2°C. Para melhor controle nutricional, após o parto, a ninhada foi reduzida a sete filhotes por nutriz, na fase de lactação.

B) Fármacos – Anestésicos locais tipo amida: lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5%, com metilparabem a 0,1% (Astra-Lepetit-Merrel); pentilenotetra-

zol (Sigma Chem. Co, USA). As drogas eram diluídas em água minutos antes do experimento, mantendo-se um volume fixo de 1 ml/100g de animal.

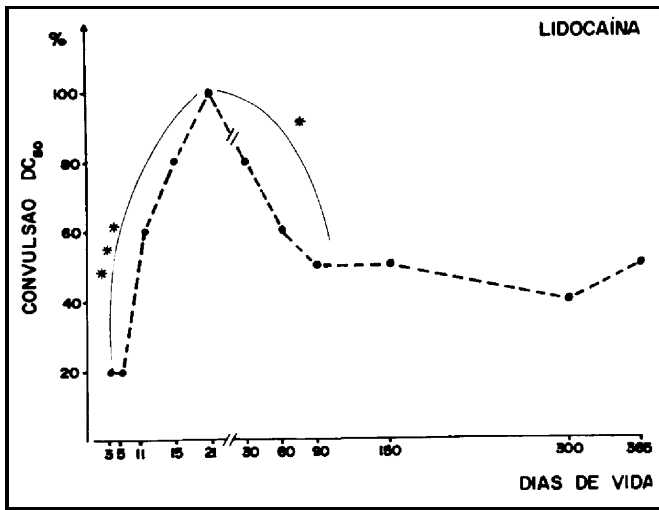
C) Procedimento – A fim de evitar a influência do ritmo circadiano no efeito dos agentes anestésicos²¹, todos os experimentos foram realizados entre 12 e 16 h. As doses convulsivantes 50% (DC50) de LIDO, BUPI e pentilenotetrazol (PTZ) foram calculadas pelo método gráfico de Litchfield-Wilcoxon²⁴, conforme trabalhos anteriores^{21,25}. Foi utilizada a via intraperitoneal (IP) para as amidas e a subcutânea para o PTZ. Até o desmame (25º dia) foram utilizados camundongos de ambos os sexos, tendo sido utilizados apenas machos nos demais experimento. Procurando atingir uma larga variação de faixa etária, foram utilizados animais divididos estrategicamente em cinco grupos: a) neonato (de um a cinco dias de vida); b) lactente (até o 25º dia); c) juvenil (1º mês); d) adulto (de dois a seis meses); e) geriátrico (após o 10º mês). Para cada dose de convulsivante foi utilizado um grupo de 10 animais.

No intuito de estabelecer uma análise comparativa da ontogênese da quimioconvulsão, foram feitos testes comparativos com o DC50 clínica do PTZ no 3º, 5º, 21º e 60º dia de vida. Na observação dos episódios convulsivos, os animais eram mantidos em caixas individuais de plástico transparente após a pesada. Após a injeção da DC50 os animais eram observados num lapso de tempo de 30 min, anotando-se o aparecimento da fase pré-convulsiva, movimento de corrida, convulsão clônico-tônica e morte. Na fase ictal, os animais respiravam ar atmosférico, não se fazendo nenhuma tentativa de ressuscitação. O padrão convulsivo já foi descrito em trabalhos anteriores^{20, 21,25,27}.

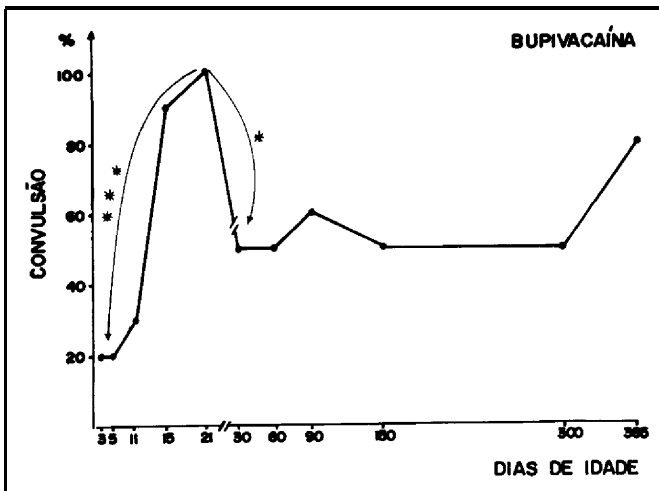
D) Análise estatística – Para as medidas nominais (convulsão, morte), Os grupos foram comparados pelo teste de probabilidade exata de Fisher, estabelecendo-se um nível de significância de 5% bilateral em todas as comparações²⁸.

RESULTADOS

Nossos experimentos foram realizados em 440 camundongos num espectro etário de três a 365 dias de vida, As DC50 das amidas anestésicas foram obtidas previamente em grupos de 10 camundongos por dose numa curva de quatro pontos, segundo o método de Litchfield-Wilcoxon, sendo 90 mgkg⁻¹ para a LIDO e 50 mg. kg⁻¹ para a BUPI, respectivamente. Na Figura 1A estão representadas as percentagens de episódios convulsivos induzidos pela injeção IP da DC50 de LIDO em animais de diferentes idades; observação que o pico máximo de incidência de



1A



1B

Fig.1 Incidência de episódios convulsivos eliciados pela administração de lidocaína (IA) e da bupivacaína (IB) onde ficam patentes a fase hiporresponsiva (1ª semana), a fase hiperresponsiva (até o desmame) e o discreto recrudescimento na idade mais avançada. Teste de Probabilidade Exata de Fisher: $p < 0,05$; $*** p < 0,001$.

convulsão gira em torno do 21º dia de vida ($p < 0,05$) em relação ao animal adulto, sobretudo quando comparada à do 3º e 5º dias de vida ($p > 0,001$). Na Figura 1B, analogamente aos resultados da LIDO, a incidência máxima de animais em convulsão à DC50 da BUPI ocorre no final da fase de lactação (21º dia de vida). Para ambas as amidas na 1ª semana de vida, observa-se um período hiporresponsivo com baixo percentual de convulsão em relação ao animal adulto ou mais idoso. Também se observou uma tendência à elevação no número de episódios convulsivos no grupo geriátrico de 365 dias, mais claramente em relação aos animais da primeira semana de vida, embora sem

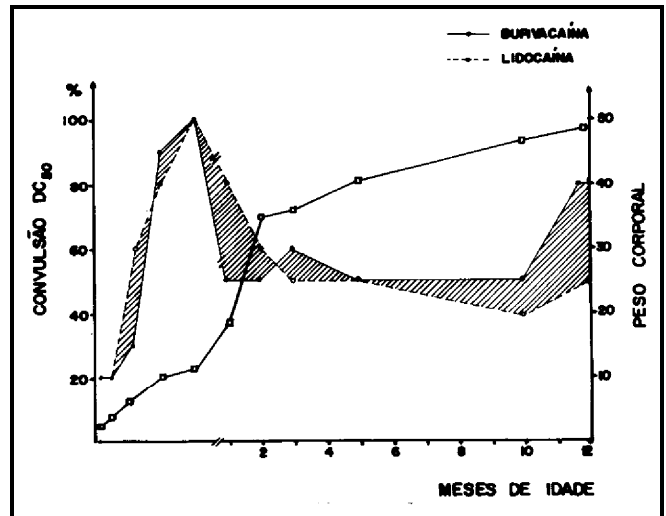


Fig. 2 Inter-relacionamento na incidência de convulsão decorrente da aplicação de LIDO e BUPI em diversos períodos de vida com o aumento ponderal, onde fica evidente que a variação na incidência das crises convulsivas por anestésicos locais não é uma decorrência direta da variação de peso do animal.

significação estatística em relação ao grupo de 60 dias (adulto). Inter-relacionando-se graficamente o percentual de crises convulsivas com o aumento de peso corporal médio do animal em função das várias faixas etárias, os dados obtidos não foram significativos, afastando o porte e peso dos animais como fatores determinantes (Figura 2) da toxicidade dos AL. Assim, aumento ponderal de 287% no período de lactação não se acompanhou de incremento análogo de convulsões (80%); comparando-se o 3º dia de vida com o animal adulto (dois meses), verifica-se um incremento de 40% nas convulsões para um aumento ponderal de 964%. O aumento de 148% no peso do animal adulto resultou apenas em um aumento discreto de convulsão em torno de 30%.

Comparando-se os três quimioconvulsivantes, observaram-se diferenças marcantes entre as amidas anestésicas e o derivado tetrazólico (Figura 3). A DC50 clônica do PTZ ($58 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) por via SC já no 5º dia provocava um padrão convulsivo imaturo com hipercinesia das patas em 90% dos animais; no 15º e 21º dias, 80% e 60% dos animais apresentaram respectivamente convulsão clônica com padrão do adulto (dois meses), onde a incidência foi de 70%. Não se observou nenhum débito pós-ictal, nem houve diferença de sensibilidade ao convulsivante na infância ou idade adulta.

Diferentemente do observado com PTZ, as amidas apresentaram variado grau de toxicidade relacionada ou não à convulsão (Figura 4). É surpreendente a alta mortalidade desencadeada pela BUPI não relacionada com o fenômeno convulsivo nos 11 primeiros dias de vida, enquanto os óbitos são

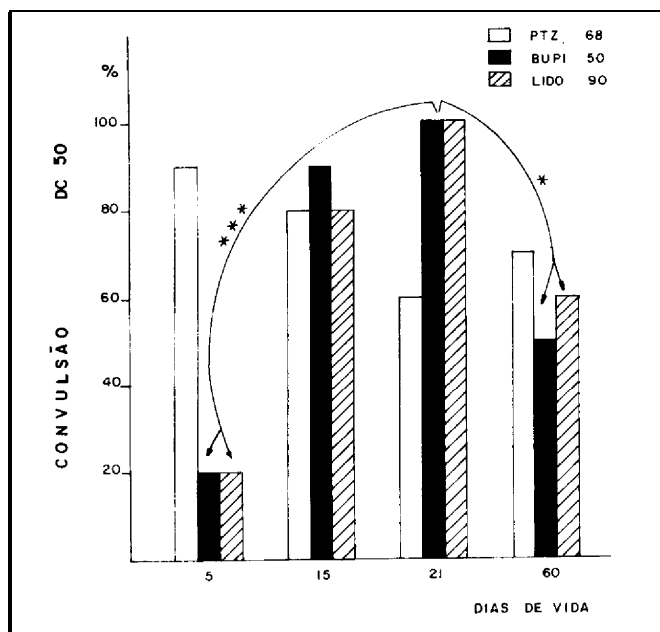


Fig. 3 A idade demonstra evidente diferença no mecanismo de ação das amidas anestésicas locais em relação ao PTZ que se mostrou um convulsivante eficaz na infância e na idade adulta, o que não ocorreu com a LIDO e BUPI

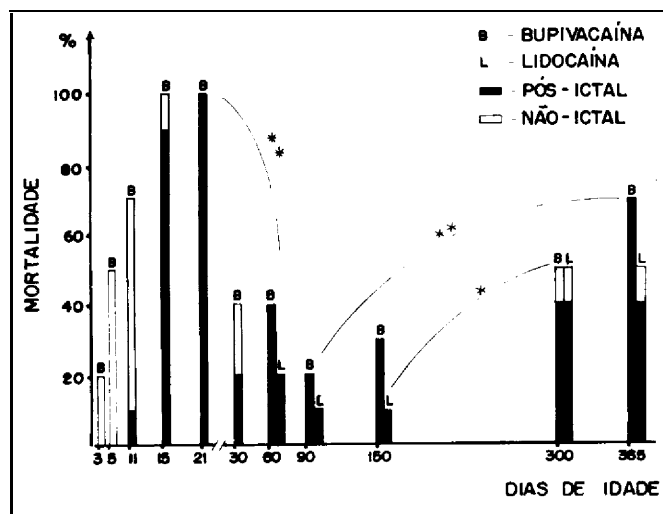


Fig. 4 A mortalidade elevada na 1ª semana de vida não relacionada com a convulsão e a alta mortalidade pós-ictal na 3ª semana, mostram a maior toxicidade da BUPI: no grupo "geriátrico", a LIDO acompanha a toxicidade da BUPI. Teste de Probabilidade Exata de Fisher: * $p < 0,05$; ** $p < 0,025$.

geralmente pós-ictais a partir do 15º, dia até a idade avançada. Já com a LIDO observa-se ausência de mortes na infância, o que somente ocorreu a partir da idade adulta. O pico da mortalidade pós-ictal para a BUPI corresponde à fase de maior incidência de episódios convulsivos (desmame). Os dados apontam para a maior toxicidade da BUPI na infância: elevada taxa de mortes na 1ª semana (sem convulsão) e o aumento da mortalidade na época do desmame. Para ambas as amidas na idade adulta

e no grupo "geriátrico" as mortes são na maioria das vezes relacionadas com a convulsão. Na idade avançada fica evidente também o aumento da mortalidade pós-ictal pela LIDO.

Estes resultados demonstram uma variabilidade na toxicidade das amidas anestésicas locais em função da faixa etária do camundongo.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos em diversos pontos ao longo de uma faixa etária de 365 dias demonstraram variabilidade na responsividade à ação e efeito da DC50 dos AL, cujo mecanismo básico de ação no processo excitação-condução decorre de bloqueios de receptores a nível de canais ionóferos de sódio na membrana neuronal^{17,19}. Há mais de 20 anos se ratifica o consenso de que, a convulsão induzida por AL inicia-se a nível subcortical na amígdala com modulação do hipocampo (sistema límbico)^{29,30}, ainda com uma córtex silenciosa; o espalhamento para a *substantia nigra* (mecanismo de portão) e formação reticular determinaria a generalização do estado convulsivo clônico-tônico³², Avolumam-se evidências do envolvimento de sistemas de neurotransmissores (NT) centrais na propagação de descarga paroxística decorrente da inibição de centros inibitórios¹⁷⁻³³. A idade da maior susceptibilidade à convulsão (época do desmame) com a época de amadurecimento pleno de sítios neurais (amígdala e *s. nigra*) e sistemas de neurotransmissão facilitadores da convulsão por AL, como o colinérgico e endorfinico (Figura 5). Ainda hoje são os benzodiazepínicos os anticonvulsivantes mais efetivos na inibição da convulsão por AL²⁷, através de seu efeito a nível de sistema límbico por ligantes benzodiazepínicos no canal ionófero de cloreto, maximizando a atividade do receptor gabaérgico ao facilitar o influxo de cloreto (hiperpolarização)³⁴. Também a concentração de monoaminas cerebrais afeta o limiar convulsivo dos AL, como a dopamina (DA) e, secundariamente, a serotonina (5HT): a depleção seletiva de DA e 5HT reduziu o limiar convulsivo da LIDO em ratos³⁵, enquanto a reposição de 5HT apresenta ação contrária³⁶. É interessante observar que a reposição de noradrenalina (NE) facilitou a ação convulsivante da LIDO³⁵ e que a diminuição da função dopamiérgica favorece o *pequeno mal* no rato³⁷. Por outro lado, dados experimentais apontam para a existência de sistemas de neurotransmissão central facilitadores da convulsão por AL, como o colinérgico, endorfinico e glutamiérgico. Recentemente foi demonstrado o efeito facilitador da fisostigmine e inibidor da atropina no aparecimento da convulsão em camundongos pela LIDO e BUPI, enquanto a

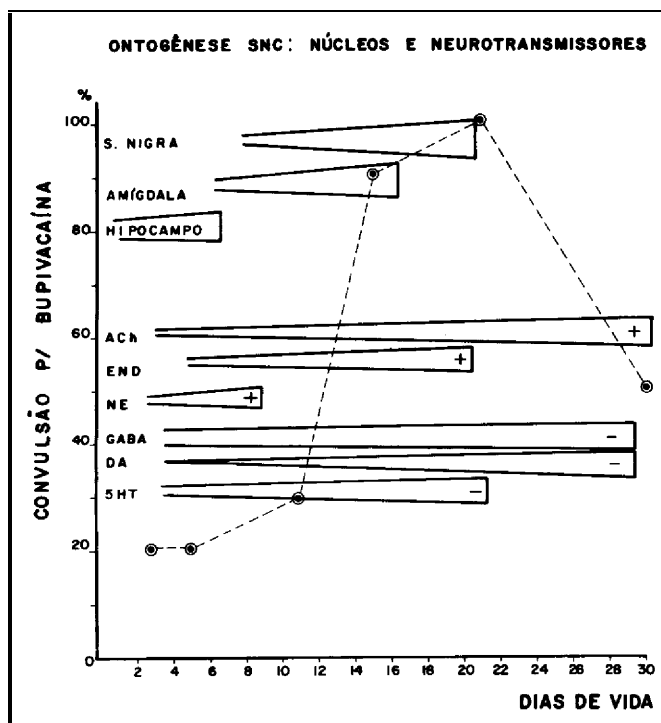


Fig. 5 Coincidência do maior nº de convulsão provocado pela BUPI na terceira semana de vida, com o amadurecimento de centros neurais envolvidos com a convulsão (hipocampo, amígdala, s. nigra) e de sistemas de neurotransmissores facilitadores colinérgicos, endorfinico, noradrenérgico desta quimioconvulsão (+).

meperidina potencializava a ação convulsiva²⁵, possivelmente pelo seu primeiro metabólito, a norpetidina³⁸. Outros autores também encontraram uma diminuição do limiar convulsivo no Homem, no uso concomitante de fentanil e LIDO³⁹. Assim, a variabilidade da susceptibilidade à convulsão por AL em função da idade decorrerá pelo menos parcialmente da maturação de sistemas facilitadores (colinérgicos, opióide etc.) ou inibidores (GABA, DA etc.), já que o cérebro do roedor no nascimento é imaturo quanto aos níveis de NT, aumentando dramaticamente nas 3ª e 4ª semanas de vida pós-natal¹⁰. Para ambas as amidas anestésicas o número máximo de incidência da convulsão ocorreu na 3ª semana pós-natal, correspondendo a um período de rápida maturação de sistemas de NT envolvidos na gênese e propagação de convulsão por AL (Figura 5). O sistema colinérgico facilitador se desenvolve mais rápido do que o adrenérgico^{5,40}. No entanto, a população de receptores muscarínicos é baixa no cérebro do neonato, ficando similar ao adulto aos 25 dias de vida, mas o "turn-over" de acetilcolina (ACh) é superior no rato idoso^{41,42}. A morfina que antagoniza o sistema do ácido gama-aminobutírico (GABA) e da glicina⁴³, somente após o 5º dia pós-natal produz atividade elétrica hipocampal, mas já com generalização ao 10º dia e

com padrão adulto no 21º dia⁴⁴. Esta imaturidade dos sistemas colinérgicos e opióide facilitadores no camundongo na fase de neonato, aliada à diminuição dos níveis de glutamato até o 5º dia³, podem explicar em parte a presença de um período hiporresponsivo nos primeiros dias de vida. Acrescenta-se ainda que ao nascer os sítios ligantes benzodiazepínicos no roedor já são 20% do adulto², já existindo número elevado de receptores gabaérgicos (40 a 50% do adulto)¹. O sistema dopaminérgico inibidor se desenvolve mais tarde do que o noradrenérgico (facilitador) e atinge a maturidade após o 28º dia pós-natal⁴⁵⁻⁴⁷, mas no animal mais velho há diminuição progressiva da DA no striatum⁴⁸. É interessante observar que a maturação do sistema de monoaminas interfere na transformação do padrão convulsivo pelo eletrochoque (clônico para tônico) após o 15º dia de vida, aparecendo o padrão adulto após o 21º dia com a maturação do sistema serotoninérgico⁴⁸. Também exerce papel relevante, na ontogênese da convulsão por AL, a maturação de núcleos e vias envolvidos na sua origem, espalhamento e propagação (Figura 5), já que em relação ao animal adulto há um curto período hiporresponsivo (neonatal), seguindo-se uma fase de hiperresponsividade até a época do desmame. Há cem anos Hughlings Jackson, baseado na maior incidência perinatal de convulsão, afirmava que áreas inibitórias do cérebro amadurecem mais tarde em relação às excitatórias, o que tornaria difícil compreender a fase de hiporresponsividade à ação convulsivante dos AL, como não ocorreu com o PTZ. No entanto, em outras atividades motoras este conceito também não pode ser aplicado, já que o amadurecimento precoce do sistema gabaérgico inibitório tem uma grande função adaptativa no neonato, permitindo ao filhote minimizar os seus movimentos na busca do leite, já que é cego e surdo, tendo no odor a sua única orientação⁴⁹. O hipocampo amadurece no 6º dia⁸ e somente após o 14º dia a amígdala inicia a maturação, atingindo o número máximo de sinapses no 21º dia de idade^{6,7}. Daí por que o padrão convulsivo adulto para a convulsão pelo abrasamento amigdaliano só ocorre após o 21º dia^{6,9}, similar ao eletrochoque⁴⁸. No tocante aos AL, a imaturidade de núcleos como amígdala, *substantia nigra* e a precoce ativação de sistemas inibidores aliadas à imaturidade dos facilitadores (colinérgico glutaminérgico e opióide) explicam a hiporresponsividade da 1ª semana neonatal. Na época do desmame observam-se hiperresponsividade pelo aumento de mielinização, sinaptogênese, amadurecimento do sistema amígdala-hipocampo-*substantia nigra* aliado ao incremento na função colinérgica e endorfinica, embora em contraposição aos sistemas inibidores (GABA, DA, 5HT).

Apesar de serem quimioconvulsivantes, a ontogênese da convulsão foi bastante diversa: diferente dos AL, o PTZ apresentou seu efeito convulsivante clônico desde a fase neonatal até a idade adulta, sem mortalidade pós-ictal. Provavelmente, as diferenças nos sítios de atuação (diminuição de DA no neostriatum aumenta o limiar do PTZ)⁵⁰ e no mecanismo de ação (redução da condutância ao cloreto ao inibir a transmissão gabaérgica)⁵¹ explicam a potência uniforme e consistente do derivado tetracíclico do nascimento até a idade adulta⁵². Além do PTZ, outros convulsivantes (picrotoxina, bicuculina e betacarbolina) também diferem dos AL, pois não apresentam hiporesponsividade das amidas anestésicas observadas na 1ª semana de vidas⁵³.

Um outro dado marcante diferencial entre a toxicidade das amidas anestésicas e o derivado tetracíclico diz respeito à mortalidade pós-ictal ou não relacionada com a convulsão, onde ficaram evidentes as diferenças intra e intergrupais. A convulsão clônica do PTZ não se acompanhou de êxito letal na infância ou na idade adulta, indicativo de sua baixa toxicidade sistêmica. Na fase de lactação, a LIDO também não acarretou mortes, o que veio a ocorrer na idade adulta, mas com aumento estatisticamente significativo apenas na idade avançada. Na maioria das vezes, a mortalidade da LIDO estava relacionada com a crise convulsiva. Diferentemente, a BUPI sempre se acompanhou de letalidade durante os 365 dias de vida. A maioria dos óbitos determinados pela BUPI na 1ª semana de vida ocorria antes do aparecimento da crise convulsiva. Quando comparado a animais de 90 dias (adultos), o grupo "geriátrico" apresentou aumento de mortalidade pós-ictal. O aumento ponderal com maior presença de tecido gorduroso no idoso, em relação ao adulto de 90 dias, induzindo à utilização de maior massa do anestésico lipossolúvel, não pode ser o único determinante desta maior toxicidade, já que 40% de aumento de peso apenas induziram a um aumento de 50% de mortalidade. Modificações farmacocinéticas e da hemodinâmica, juntamente com alterações funcionais de sistemas neuronais, podem ser determinantes desta maior mortalidade na idade avançada. Embora ambas as amidas atuem no processo de excitação-contração, a BUPI apresenta maior potência e cardiotoxicidade em relação à LIDO em função do pKa mais alto maior lipossolubilidade a maior ligação a proteínas^{16,17,19}; em relação à condutância do íon sódio na fibra cardíaca, a LIDO liga-se a canais de sódio abertos e inativos, com entrada e saída rápidas, enquanto a BUPI liga-se mais fortemente aos canais inativos com saída lenta do sódio, determinando um bloqueio iônico mais potente⁵⁴⁻⁵⁶. Além disso, a BUPI interfere com canais lentos de cálcio do músculo ventri-

cular cinco vezes superior a LIDO, com maior redução da excitabilidade e contratilidade cardíacas^{17, 54, 55}. Se um camundongo adulto apresenta uma frequência cardíaca média acima de 600 bpm, acompanhada com uma frequência respiratória acima de 170 ipm, é de se supor que o neonato e o infante da 1ª semana de vida (3 a 5 g de peso) apresentam um ritmo cardíaco mais acelerado, penso, pois, a maior responsividade a dose elevada da BUPI, com aparecimento de bradicardia ou fibrilação, com ou sem parada cardíaca. O aumento de mortalidade no grupo idoso também pode estar relacionado com alterações farmacocinéticas, com maior biodisponibilidade das duas amidas, pois a redução do fluxo hepático (menor clearance), diminuição da albumina circulante e o aumento de peso proporcional em gordura^{14,15} redundariam no maior aporte do coração de substâncias lipossolúveis como LIDO e BUPI. Um fato relevante que justificaria a elevada toxicidade da BUPI nos extremos da vida e o aumento da letalidade pela LIDO no idoso é a modificação do reflexo dos barorreceptores, cuja sensibilidade está modificada com o envelhecimento⁵⁷ e com a imaturidade⁵⁸. A mudança dos barorreceptores corrobora numa hipótese alternativa para explicar a maior mortalidade para a BUPI em relação à LIDO: injeção intracerebral no trato solitário das duas amidas determinou toxicidade diversa, pois a LIDO não provocou mortes, enquanto a BUPI foi letal para a metade dos ratos, com aparecimento de arritmias ventriculares⁵⁹. No roedor, as alterações cardiovasculares no processo de envelhecimento são pequenas em relação a primatas, mas há diminuição de receptores beta 1 e muscarínicos no coração, como também maior resposta a antagonista de cálcio¹³⁻¹⁴, o que justifica parcialmente a maior cardiotoxicidade observada no idoso. O simples aumento de peso justificaria per se a maior letalidade, já que o aumento ponderal de mais de 1580% entre o 3º dia e o 365º dia elevou a mortalidade em 80%. Já o animal infante-juvenil, com o aumento em 267% de peso corporal (3º ao 21º dia de vida), também apresentou aumento de letalidade em 80%.

Esta maior responsividade a drogas observada no grupo experimental não é apenas apanágio dos AL. Fármacos que também apresentam alta lipossolubilidade, como o anestésico halotano, têm sua potência em relação inversa com a idade⁶⁰⁻⁶¹. Esta menor tolerância miocárdica ao halogenado explica o maior risco de parada cardíaca transoperatória em criança menor de um ano (1 : 700) quando comparada a crianças acima de 12 anos (1 : 2300)⁶¹. Outros autores também demonstraram a necessidade de se diminuir as dosagens de drogas psicoativas, como o fenobarbital e a difenil-hidantoína, pois a

CEM de ambas para abolir o eletrochoque aos 365 dias de vida era menor do que aos 180 dias^{6,2}.

Resumidamente, nos extremos da curva da vida é que se observam as maiores variações da potência e toxicidade dos AL, seja por imaturidade de circuitos neurais e de sistema de neurotransmissão, seja por modificações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Vale N B, Vale L F B, Leite J R – Relações entre a idade e a toxicidade de anestésicos locais do tipo amida em animais de experimentação.

A possível variação no aparecimento de convulsão e a mortalidade pós-ictal pela administração de anestésicos locais tipo amida (lidocaína e bupivacaína) e do pentilenotetrazol em relação à faixa etária foram estudadas em camundongos. Apesar da origem subcortical destas convulsões, apenas o derivado tetrazólico se mostrou convulsivante efetivo desde o período neonatal. Para os anestésicos locais houve um período de hiporresponsividade no desencadeamento de convulsão na primeira semana de vida, embora tenha sido registrada alta incidência de mortalidade à bupivacaína, sem o aparecimento prévio de episódio convulsivo. Na época do desmame (3º semana pós-natal) observou-se a mais alta sensibilidade às amidas anestésicas, provavelmente relacionada com o amadurecimento de núcleos relacionados com este tipo de convulsão, como a amígdala e *substantia nigra*, e de sistemas de neurotransmissores facilitadores da convulsão por anestésicos locais, como o colinérgico e o endorfinico. No grupo "geriatric" de 365 dias houve um discreto aumento na incidência de convulsão, mas, em relação a lidocaína, evidencia-se o aumento de mortalidade pós-ictal, em comparação com os animais mais jovens. Estes dados falam a favor do conceito de que a imaturidade ou deterioração de núcleos e sistemas de neurotransmissores centrais, aliadas a alterações farmacocinéticas relacionadas com a idade, podem desempenhar um papel relevante na severidade da convulsão induzida por amidas anestésicas locais e na mortalidade.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, bupivacaína, lidocaína; ANIMAL: camundongo; COMPLICAÇÕES: convulsão, mortalidade; IDADE; TOXICIDADE: anestésico local

Infância e velhice devem ser duas variáveis sempre levadas em conta pelo anestesiolegista na utilização dos AL, pois a escolha simplista posológica baseada no peso corporal pode acarretar o aparecimento de respostas ditas idiossincrásicas, mas que, na realidade, refletem o estado de maturação ou deterioração do SNC e SCV, alvos primários dos anestésicos locais quando absorvidos, contribuindo para a variabilidade do binômio eficácia/toxicidade.

Vale N B, Vale L F B, Leite J R – La edad modifica la susceptibilidad y convulsión y la mortalidad inducidas por anestésico local.

La posible variación en el aparecimiento de convulsión y la mortalidad pos-ictal por la administración de anestésicos locales tipo amida (lidocaína y bupivacaína) y del pentilenotetrazol en relación a la faixa etária, fué estudiada en cobayos. A pesar del origen subcortical de estas convulsiones, apenas el derivado tetrazólico se mostró convulsivante efectivo desde el periodo neonatal. Para los anestésicos locales hubo un periodo de hiporesponsabilidad en el desencadenamiento de convulsión en la primera semana de vida, no obstante haya sido registrada alta incidencia de mortalidad a la bupivacaína sin el aparecimiento previo de episodio convulsivo. En la época del desmame (3ª semana pos-natal) fué observada la más alta sensibilidade a las amidas anestésicas, probablemente relacionada con el madurecimiento de núcleos relacionados con este tipo de convulsión como la amígdala y *substantial nigra* y de sistemas de neurotransmissores facilitadores de la convulsión por anestésicos locales como el colinérgico y endorfinico. En el grupo "geriátrico" de 365 dias hubo un discreto aumento en la incidencia de convulsión mas, en relación a la lidocaína, se evidencia el aumento de mortalidad pos-ictal en comparación con los animales más jóvenes. Estes datos habian a favor del concepto de que la imaturidad o deterioración de núcleos y sistemas de neurotransmissores centrais aliados a alteraciones farmacocinéticas relacionadas con la edad, pueden desempeñar un papel relevante en la severidad de la convulsion inducida por amidas anestésicas locales y en la mortalidad.

REFERÊNCIAS

1. Coyle J T, Enna SJ – Neurochemical aspects of the ontogenesis for gabaergic neurons in the rat brain. Brain Res 1976; 111: 119-133.
2. Braestrup C, Nielsen M – Ontogenetic development of benzodiazepine remptors in the rat brain. Brain Res 1978; 147: 170-173.

3. Flugge G, Wuttke W, Fuchs E – Postnatal development and sexual differentiation of central nervous catecholaminergic systems. *Biogenic Amines* 1986; 3: 249-255.
4. Carter Snead III O – Opiate-induced seizures: a study of mu and delta specific mechanisms. *Exp Neurol* 1986; 93: 348-358.
5. Campbell B A, Lyttle M D, Fibiger H C – Ontogeny of adrenergic arousal and cholinergic inhibitor mechanism in the rat. *Science*, 1969; 166: 635-637.
6. Gilbert M E, Cain D P – A development study of kindling in the rat. *Develop Brain Res* 1982; 2: 321-328.
7. Nishizuka M, Arai Y – Organizational action of estrogen on synaptic pattern in the amygdala: implications for sexual differentiation in Brain. *Brain Res* 1981; 213: 422-426.
8. Crain S M, Bornstein M – Early onset in inhibitory functions during synaptogenesis in fetal mouse cultures. *Brain Res* 1974; 68: 351-357.
9. Moshe S J, Albala B J, Ackermann R F, Engel Jr J – Increased seizure susceptibility of immature brain. *Brain Res* 1983; 7:81-85
10. Cuomo v – Perinatal neurotoxicology of psychotropic drugs. *Tips* 1987; 8: 346-350.
11. Painter M J, Bergman I, Crumrine P – Neonatal seizures in pediatrics. *Clin N America*, 1986; 33: 91-109.
12. Kellaway P, Hrachovy R A – Status epilepticus in newborns: a perspective on neonatal seizures em *Advances in Neurology: status epilepticus*. Ed. A V Delgado Escueta, C C Waster Lain, D M Teiman, R J Porter. N York Raven Press 1983 p. 93.
13. Salzman C – Geriatric Psychopharmacology. *Ann Rev Med*, 1985, 36: 217-228.
14. Greenblatt D J, Sellers E M, Shader R I – Drug disposition in old age. *Med Intell* 1982; 306: 1081-1088.
15. Nicoletti R L – Anestesia em paciente geriátrico. *Rev Bras Anest* 1981; 11:147-155.
16. Bromage P R – Epidural Analgesia, Philadelphia, W B Saunders Co, 1978.
17. Covino B G – Pharmacology of local anesthetics agents. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 701-706.
18. Reynolds F – Adverse effects of local anesthetics. *Br J Anaesth*, 1987; 59: 78-95,
19. Ritchie J M, Greene N M – Local anesthetic em A Goodman Gilman LS Goodman, TW Rall, F Murad *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, N. York, MacMillan Pub Co, 1985, p. 302.
20. Vale N B, Arruda A M A – Mudanças na susceptibilidade à convulsão induzidas por anestésicos locais na gravidez e lactação. *Rev Bras Anest* 1987; 37: 371-379.
21. Vale N B, Vale L F B – Variação circadiana das atividades convulsivantes e anticonvulsivantes das amidas anestésicas locais. *Rev Bras Anest* 1986; 36 353-362.
22. Tucker G T – Pharmacokinetics of local anesthetics. *Br J Anesth* 1986;58: 717-731.
23. Engleson S, Grevsten S – The influence of acid-basic changes on central nervous system toxicity of local anesthetics agents. *II Acta Anaesthesiol Scand*, 1974; 18: 88-103.
24. Litchfield J R, Wilcoxon F – A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Therap* 1949 96: 99-133.
25. Vale N B, Leite J R – Influência de fármacos adjuvantes da anestesia locorregional na mortalidade pós-ictal da lidocaína, bupivacaína e pentilenotetrazol. *Rev Bras Anest* 1986; 36(1): 11-20.
26. de Jong R H, Bonin J D – Deaths from local anesthetics induced convulsion in mice. *Anesth Analg* 1980; 59: 401-405.
27. Vathasky E, Aconson M B – Flunitrazepam protects mice against lidocaine and bupivacaine-induced convulsions. *Can Anaesth Sco J* 1983; 30: 32-36.
28. Siegel S – Estatística não paramétrica. S. Paulo. Ed McGraw-Hill do Brasil,. 1975.
29. Wagman I H, de Jong R H, Prince D A – Effects of lidocaine on central nervous system. *Anesthesiology*, 1967; 28: 155-169.
30. Schur A, Spears B, Reid RH, West C, Edmonds H L, Rigor M – Lidocaine depress synaptic activity in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology* 1986; 64: 501-503.
31. Ingvar M, Shapiro H M – Selective metabolic activation of the hippocampus during lidocaine-induced pre seizure activity. *Anesthesiology* 1981; 54: 33-37.
32. Gale K - Mechanism of seizure control mediated by gamma-aminobutyric acid: role of substantia nigra. *Fed. Proc*, 1985; 44: 2414-2424.
33. Tanaka A, Yamasaki M – Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature*, 1986; 269: 207-208.
34. Haefely W, Polc C, Pin L, Schaffers R, Laurent J P- Neuropharmacology of benzodiazepines: synaptic mechanism and neural basis of action em Costa E ed *Benzodiazepines from molecular biology and clinical practice*, N York Plenum Press 1983; p. 21.
35. Ciarlioni A E – Alteration of lidocaine-or-procaine-induced convulsions by manipulation of brain amines. *J Dent Res*, 1981; 60: 182-186.
36. Niederlehner J R, Difazio CA, Foster J, Westfall T C – Cerebral monoamines and lidocaine toxicity in rats. *Anesthesiology*, 1982: 56: 104.
37. Vergnes M, Marescaux C. De Paulis A, Micheletti G, Warter J M – Ontogeny of spontaneous petit-mal like seizures in Wistar rat. *Brain Res* 1986; 30: 85-87.
38. Gangarosa L P, Ciarlioni A E, Hung C – Alteration of lidocaine-induced convulsions by meperidine and nitrous oxide. *J dent Res* 1978; 57: 752.
39. Baraka A, Haroun S – Grand mal seizure following fentanyl lidocaine. *Anesthesiology*, 1985; 62: 206.
40. Fibiger H C, Lyttle L D, Campbell B A – Cholinergic modulation of adrenergic arousal in the development of rat. *J Comp Physiol Psychol* 1970; 72: 384-389.
41. Fiedler E P, Marks M J, Collins A C – Postnatal development of cholinergic enzymes and receptors in mouse brain. *J Neurochem*, 1987; 49: 983-990.
42. Saito M, Kindel G, Karczmar A G, Rosemberg A – Metabolism of choline in brain of the aged CBF-1 mouse. *J Neurosci Res* 1986; 15: 197-204.
43. Werz M A, MacDonald R L – Opiate alkaloids antagonize post synaptic glycine and GABA responses: correlation with convulsion action, *Brain Res* 1982; 236: 107-119.
44. Kahoe P, Blass EM – Behaviorally functional opioid systems in infant rats II Evidence for pharmacological, physiological and psychological mediation of pain and stress. *Behav Neuroscience*, 1986; 100: 624-630.
45. Pardo J V, Creese I, Snyder S H – Ontogenesis of dopamine receptor binding in the corpus striatum in the rat. *Brain Res* 1977; 125: 376-382.
46. Erinoff L, Heller A – Functional ontogeny of nigrostriatal neurons. *Brain e Res* 1978; 142: 566-569 -
47. Waller S B, Butterbaugh G G – Tonic convulsive threshold and responses during the postnatal development of rats administered 6-hydroxydopamine or 5,7 dihydroxytryptamine within three days following birth. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 19: 973-978.

48. Zelnik N, Angel I, Paul S M, Kleinman J E - Decreased density of human striatal dopamine uptake sites with age. *Eur J Pharmacol* 1986; 126: 175-176.
49. Spear K L P, Penson J, Livinlle D G - GABA and behavioral inhibition in the neonatal pup. *Psychopharmacology* 1986; 90: 106-111.
50. Vernadakis A, Woodbury D M - The developing animal as a model *Epilepsy* 1969; 10: 163-178.
51. Fariello R G, Hornykiewicz O - Synaptic mechanism of pentylene-tetrazol threshold in rats: correlation with striatal metabolism, *Exp Neurol* 1979; 65: 202-208.
52. Delmar T C, Wilson W A - Synaptic mechanism of pentylene-tetrazol selectivity for chloride conductance. *Science* 1977; 197: 912-914.
53. Nutt D J, Lyttle H - Benzodiazepine-receptor mediated convulsions in infant rats: effects of betacarbolines. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 841-844.
54. Lynch C - Depression of miocardial contractility *in vitro* by bupivacaine, etidocaine and lidocaine. *Anesth Analg* 1986; 65: 551-559.
55. Coyle D E, Spdelakis N - Bupivacaine and lidocaine blockade of calcium-mediated slow action potentials in guinea pig ventricular muscle. *J. Pharmacol Exp Ther* 1987; 242: 1001-1005.
56. Clarkson E W, Hondeghen L M - Mechanism of bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985; 62: 396-405.
57. Docherty J R - Aging and cardiovascular system. *J Auton. pharmacol*, 1986; 6: 77-84.
58. Cook D R, Brandon B W, Shiu G, Wolfson B - The inspired median effective dose, brain concentration at anesthesia and cardiovascular index for halothane in young rats. *Anesth Analg* 1981; 60: 182-185.
59. Thomas R D, Behbabani M M, Coyle D E, Denson D D - Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg* 1986; 65: 444-450.
60. White P F, Johnston R R, Eger E I - Determination of anesthetic requirements in rats. *Anesthesiology* 1974; 40: 52-57.
61. Rackow H, Salanitro E, Green L T - Frequency of cardiac arrest associated with anesthesia in infants and children. *Pediatrics* 1961; 693-704.
62. Kitani K, Sato Y, Kanai S, Nobuko M, Ohta M, Masuda Y - The effect of age on the adaptation of the brain to anticonvulsant effect of phenobarbital in mice- *Life Sci* 1986; 39: 483-491.