

Variação Circadiana das Atividades Convulsivantes e Anticonvulsivantes de Amidas Anestésicas Locais

N.B. Vale, TSA¹ & L.F.B. Vale²

Vale N B, Vale L F B — Circadian variations of amide-type local anesthetics convulsant and anti-convulsant activities.

Possible circadian variation of lidocaine (LIDO) and Bupivacaine (BUPI) — induced seizures and the post-ictal mortality are investigated in male Swiss albino mice (nocturnal activity and diurnal rest). A significant circadian variation of LIDO convulsant activity was found with highest incidence of convulsions at 20:00 p.m., midnight, 4:00 a.m. (dark period) without modification on post-ictal mortality. The BUPI not elicited a significant circadian variation of seizures, but the post-ictal mortality was increased at 20:00 p.m. This variation of LIDO-induced convulsions may be related to a circadian rhythm of neurotransmitters activity on central nervous system and/or changes of cell membrane properties. LIDO was able to block the pentylentetrazol (PTZ) — induced tonic convulsions, mainly during the activity phase: 20:00 p.m., midnight, 4:00 a.m., although it occurred also at noon (light period). BUPI lacked anticonvulsant activity. However, both local anesthetics synergize frequently with PTZ inducing death. These results show differences between the two amides regarding to their convulsant (high doses) and anticonvulsant (low doses) activities.

Key-Words: ANESTHETICS; local, bupivacaine, lidocaine; CENTRAL NERVOUS SYSTEM: anti-convulsants, lidocaine, convulsants, pentilenetrazol; COMPLICATIONS: toxicity

A existência de ritmos circadianos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais nos seres vivos é de vital importância para o funcionamento equilibrado do organismo, haja vista que a sua alteração pode inclusive estar envolvida na etiologia de doenças mentais como a PMD¹. Marcapassos endógenos como o núcleo supraquiasmático do hipotálamo (NSQ) determinam o controle temporal e a coordenação de vários processos fisiológicos através de extensas projeções neurais, permitindo ao animal a antecipação e o preparo para submeter-se e adaptar-se a eventos ambientais previsíveis^{2, 3, 4}. A

persistência circadiana foi testada no ônibus espacial americano com fungos do gênero *Neurospora*: apesar da circunavegação de vários dias por períodos de 1h30m em torno da Terra, produziam os seus esporos com periodicidade de 21 a 22h (como ocorre na Terra) apesar de um aparente dia solar de 90 min³. Estudos cronofarmacológicos demonstram a variabilidade no binômio eficácia-toxicidade de inúmeras drogas psicoativas, bem como de outros parâmetros biológicos no Homem e animais inferiores em função da rotação da Terra, quando a luz do Sol estabelece ciclos claro/escuro que modificam a homeostase do meio interno^{2, 5-15}. Em relação à lidocaína, o trabalho de Lutsch e Morris⁹ sobre a variação circadiana de sua ação convulsivante em camundongos orientou os pesquisadores da área a preferirem o período matutino para os seus experimentos devido à menor toxicidade^{9, 16-19}.

Dentre as amidas anestésicas locais mais utilizadas na anestesia loco-regional destacam-se a lidocaína (LIDO) de ação intermediária e a bupivacaína (BUPI) de efeito prolongado, ambas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, tornando o sistema nervoso central

Trabalho realizado no Departamento de Fisiologia do Centro de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

1 Professor Adjunto de Farmacologia da UFRN, anesthesiologista do Hospital Prof. L. Soares, Natal, RN

2 Acadêmico de Medicina, UFRN

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale
Caixa Postal, 1511
59000 - Natal, RN

Recebido em 1 de fevereiro de 1986

Aceito para publicação em 10 de junho de 1986

© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

(SNC) o alvo primário de suas reações tóxicas ou atuando no músculo cardíaco^{16, 17, 19-26}. A frequência do episódio convulsivo durante a realização do bloqueio anestésico é função direta do alto nível plasmático (injeção intravascular ou sobredosagem), variando a sua frequência entre índices elevados como 1:25 (para bupivacaína) e mais baixos como 1:3038^{27, 28}. Paradoxalmente, os anestésicos locais apresentam ação convulsivante (altas doses) e anticonvulsivante (baixas doses), sendo que a ação convulsivante ocorre a nível subcortical por redução da inibição do sistema límbico²⁰⁻²⁵, sobretudo a nível de amígdala^{29, 30} e do hipocampo^{31, 32}. Bernhard e Bohn³⁴ foram os primeiros a descrever a sua atividade anticonvulsivante, inclusive como opção terapêutica para "status epilepticus"^{33, 34}, provavelmente por sua ação estabilizadora de membrana neuronal²¹⁻²⁵.

A quimioconvulsão pelo pentilenotetrazol (PTZ) vem sendo amplamente utilizada para prever a eficiência de fármacos contra o pequeno mal epilético^{35, 36} embora este teste falhe na previsão da eficácia da acetazolamida e da imipramina ou da ineficácia do fenobarbital no tratamento da ausência^{36, 37}. Há mais de três décadas, Tanaka demonstrava o bloqueio da convulsão motora tônica do PTZ pela procaína, embora sem interferir na convulsão clônica, nem reduzir a mortalidade³⁸. As convulsões das amidas anestésicas e as do derivado tetrazólico ocorrem a nível subcortical^{21-25, 36, 39}, embora por mecanismos de ação diferente já que os anestésicos locais bloqueiam os canais de sódio (dificuldade de despolarização), enquanto o PTZ diminui a condução do canal ionóforo do cloreto, provavelmente bloqueando a transmissão inibitória gabaérgica^{21-25, 39-42}.

Assim, neste trabalho objetivamos estudar a variação circadiana da atividade convulsivante da LIDO e BUPI juntamente com a mortalidade pós-ictal em camundongos já que na prática anestesiológica eles são injetados diuturnamente; simultaneamente, analisar a variação circadiana da potencial ação anticonvulsivante das amidas anestésicas em relação à convulsão motora tônica do PTZ.

METODOLOGIA

Camundongos albinos Swiss de três meses de idade submetidos no biotério desde o nasci-

mento a um ciclo claro/escuro de 12 h; alimentação e água "ad libitum"; alojamento coletivo (20 animais por gaiola de plástico) em uma temperatura mantida por condicionador de ar de $23 \pm 2^\circ\text{C}$.

Anestésicos locais: lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5% contendo o preservativo fungistático metilparaben a 0,1% (Astra Química do Brasil). Pentilenotetrazol (Sigma Chem Co USA).

Após a pesada, os camundongos eram alojados individualmente em caixas cilíndricas de plástico transparente 30 minutos antes do início do experimento. Para estabelecer as doses convulsivantes 50 (DC50) das amidas anestésicas, como também a DC50 e DC90 do PTZ utilizou-se o método simplificado de avaliação de curva dose-efeito descrito por Litchfield e Wilcoxon⁴³, mantendo-se os experimentos no período matutino onde os anestésicos locais apresentam menor toxicidade^{9, 16-19}. Para cada dose empregada, utilizou-se um volume fixo de $0,1 \text{ ml.g}^{-1}$ por via intraperitoneal (ip) para as amidas anestésicas e a via subcutânea para o PTZ. Os experimentos na fase escura eram realizados sob tênue iluminação: luz vermelha de 15 watts para não interferir na sua fase de atividade⁹. Cinco a sete min após a injeção ip das amidas, injetava-se o PTZ via sc, seguindo-se um tempo total de observação de 30 minutos.

Atividade convulsivante e variação circadiana

1. DC50 da LIDO, BUPI e PTZ — Cento e setenta camundongos separados em grupos de 10 foram submetidos aos seguintes tratamentos: via ip 20, 50, 75, 100, 120, 150 mg.kg^{-1} de LIDO e 25, 30, 40, 50, 60, 70 mg.kg^{-1} de BUPI; via sc outros cinco lotes de 10 animais foram injetados com PTZ nas doses de 30, 60, 75, 90, 120 mg.kg^{-1} . Em um lapso de tempo de 30 min de observação de cada animal isoladamente, anotavam-se o número de animais que apresentavam convulsão clônica e/ou tônica e também o número de mortes. Através do método de Litchfield e Wilcoxon⁴³ plotando-se o log da dose na abscissa contra o percentual de convulsões na ordenada, as doses convulsivantes eram reconhecidas graficamente.

2. Variação circadiana de ação convulsivante e da mortalidade pós-ictal — Vinte e um grupos de 10 animais foram utilizados nos experimentos que, iniciados às 8 horas do 1º dia de

teste, fecharam o ciclo de 24 às 8 horas da manhã seguinte (4 de intervalo).

Atividade anticonvulsivante e variação circadiana

1. Dose anticonvulsivante efetiva – Testes pilotos foram realizados em grupos de 10 animais com diversas doses de LIDO (5, 10, 20 mg.kg⁻¹), de BUPI (2, 4, 8 mg.kg⁻¹) a fim de detectar aquela capaz de modificar a toxicidade da DC50 clônica e tônica do PTZ. Posteriormente, procurou-se encontrar a dose da LIDO capaz de diminuir a incidência de convulsão do PTZ em dose mais alta (DC90 tônica): 100 mg.kg⁻¹, afetar a sua latência (6, 7 ± 2 min.), bem como a duração do período convulsivo do PTZ (13,3 ± 4 min.).

2. Variação circadiana da atividade anticonvulsivante da lidocaína – Em experimentos cronofarmacológicos pilotos interagimos as duas amidas anestésicas versus a DC50 tônica do PTZ; como apenas a LIDO apresentava efeito anticonvulsivante, replicamos os testes em sete grupos de 10 animais para uma dose mais alta do PTZ: 100 mg.kg⁻¹ (DC90 tônica).

Análise estatística

As curvas dose-efeito foram analisadas segundo o método descrito por Litchfield e Wilcoxon⁴³. No caso de medidas nominais, os grupos foram comparados pelo teste de probabilidade exata de Fisher⁴⁴ e para as medidas intervalares foi utilizado o teste "t" de Student para medidas pareadas⁴⁵: em todas as comparações, estabeleceu-se a significância de probabilidade menor de 5% bicaudal e nos casos cujos resultados eram comprovadamente replicáveis, usou-se o unicaudal.

RESULTADOS

Atividade convulsivante

As DC50 (dose convulsivante efetiva em 50% dos animais) de LIDO e BUPI 90 mg.kg⁻¹ e 50 mg.kg⁻¹ respectivamente; para o PTZ (via sc) e DC50 clônica foi 58 mg.kg⁻¹, a DC50 tônica 88 mg.kg⁻¹ e a DC90 tônica 100 mg.kg⁻¹.

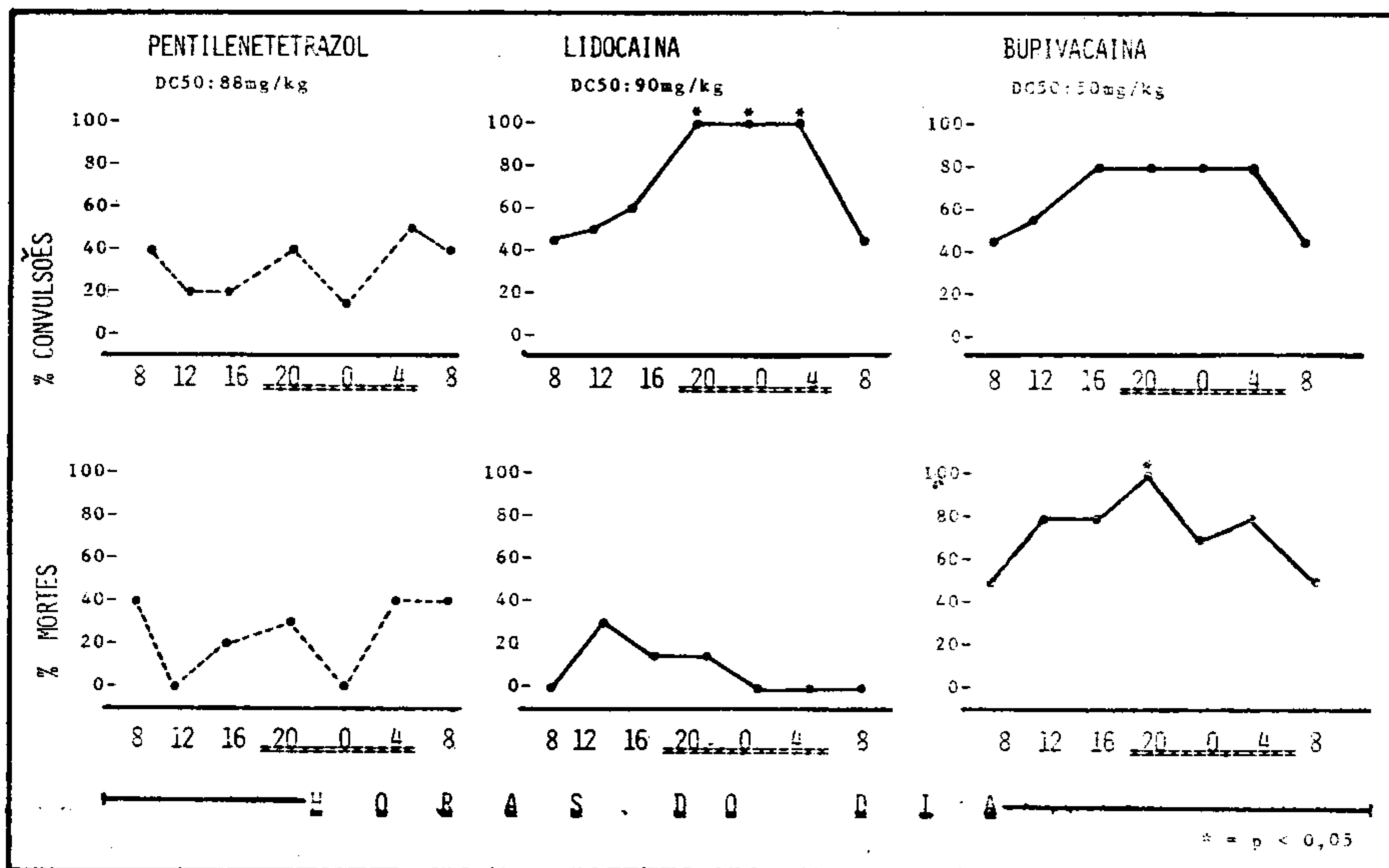


Fig. 1 Variação circadiana da atividade convulsivante e da mortalidade pós-ictal: observa-se o aumento significativo da suscetibilidade à CONVULSÃO da lidocaína na fase escura, bem como o aumento da mortalidade pós-ictal da bupivacaína às 20h (*), p < 0,05 (Teste de Fisher).

Variação circadiana da ação convulsivante e da mortalidade pós-ictal para as amidas anestésicas locais e para o PTZ

Na Figura 1, observa-se o aumento estatisticamente significativo na incidência de convulsões na DC50 da LIDO na fase de atividade do animal

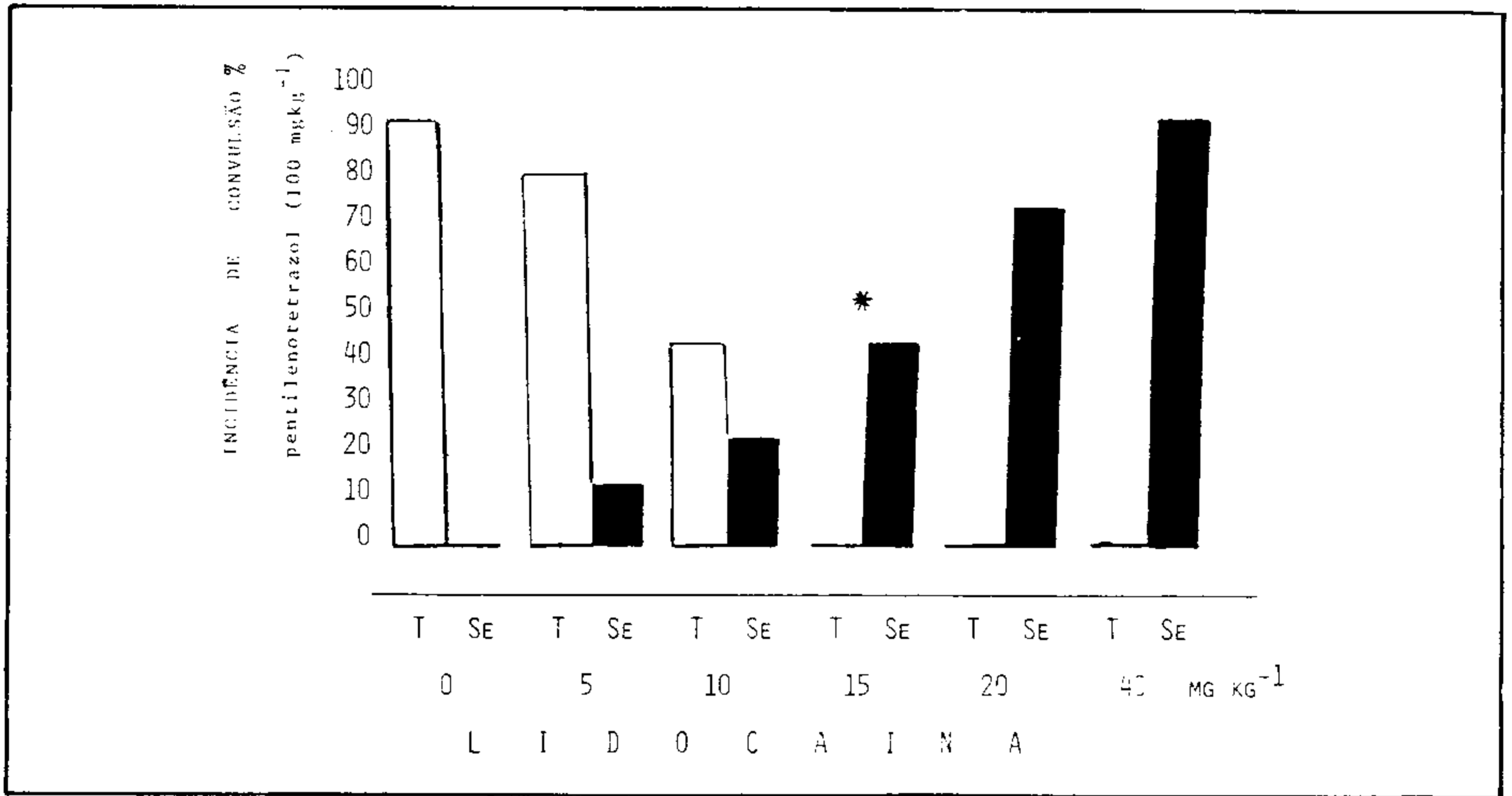


Fig. 2 Efeito de doses crescentes de lidocaína no percentual de animais exibindo convulsão tônica (T) ou status epilepticus (Se) após aplicação da DC90 do PTZ: notar a exacerbação do clonus na medida em que se abole o componente tônico. (*) Diminuição da convulsão clônico-tônica em relação ao controle (lido) $p < 0,05$ (Teste de Fisher).

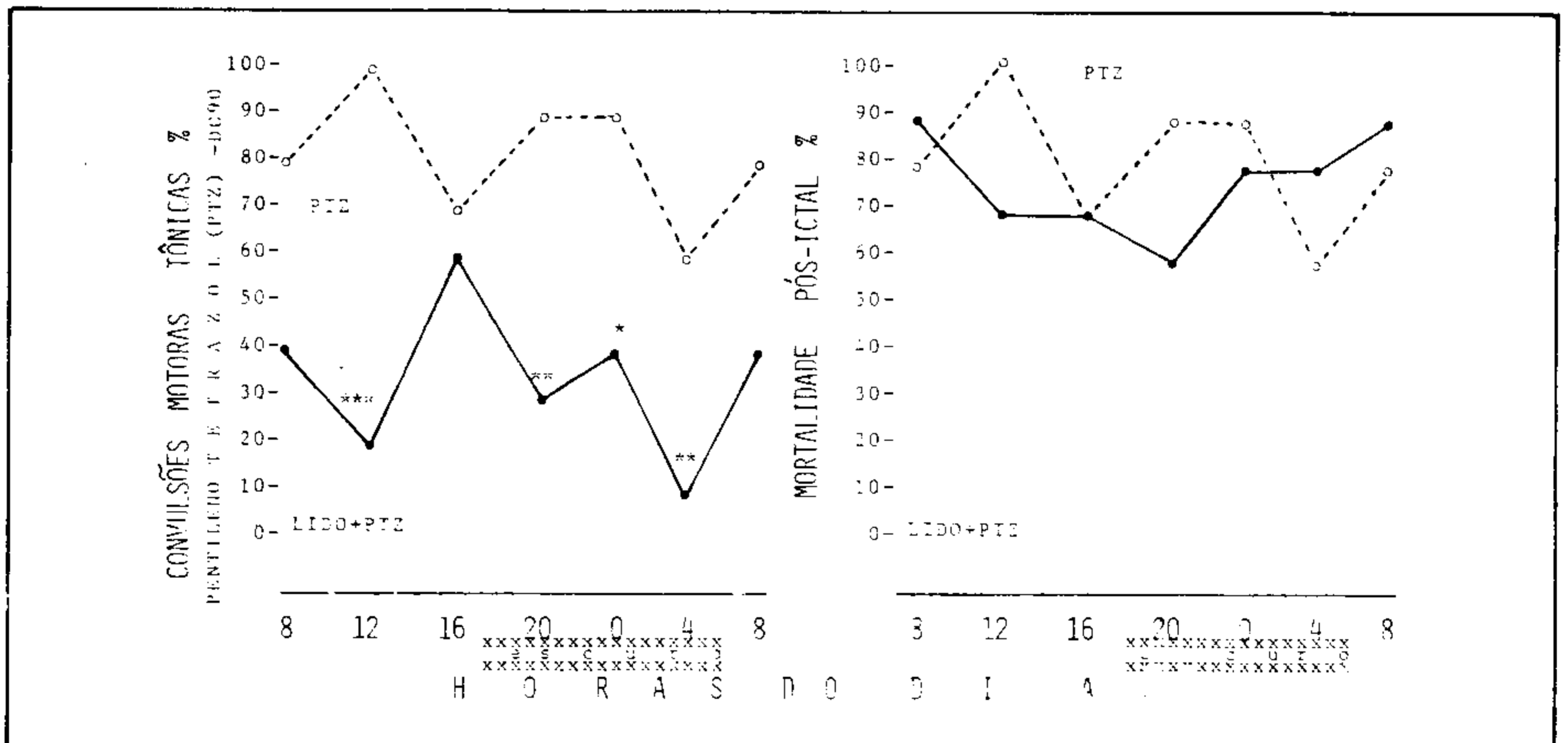


Fig. 3 Variação circadiana da ação anticonvulsivante da lidocaína: diminuição do componente tônico da convulsão tetrazólica, mais frequente na fase escura, mas também ocorre ao meio-dia (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,025$; (***) $p < 0,001$ (Teste de Fisher).

(escura): às 20 horas, meia-noite e 4 horas ($p < 0,05$ — teste de Fisher), mas sem modificação na mortalidade pós-ictal. Houve também aumento da mortalidade pós-ictal da BUPI, mas sem aumento estatisticamente significativo da sua DC50. Em relação ao PTZ, não se verificou variação circadiana estatisticamente significativa de sua ação convulsivante DC50 tônica (Figura 1) e da sua DC90 tônica (Figura 3).

Atividade anticonvulsivante

Nas diversas doses empregadas de LIDO e BUPI na tentativa de bloquear as DC50 tônica e clônica do PTZ (Tabela I) apenas a dose de 20 mg.kg^{-1} de LIDO protegeu significativamente os animais da convulsão tônica tetrazólica ($p < 0,05$ — teste de Fisher), mas sem modificar a mortalidade pós-ictal ou a convulsão clônica. A BUPI não apresentou atividade anticonvulsivante nas doses empregadas, nem reduziu a mortalidade ou componente clônico. Resultados dos testes de avaliação da eficácia da LIDO em relação ao PTZ através de diferentes doses podem ser vistos na Tabela II: a partir de 10 mg.kg^{-1} de LIDO há abolição da convulsão motora tônica do PTZ, aumento da latência para a 1ª convulsão clônica, como também a duração do período convulsivo. Na Figura 2, pode-se compreender melhor o que

está ocorrendo com o aumento de dose da LIDO: à medida que se verifica a abolição total da convulsão tônica do PTZ, exacerbam-se outros componentes clônicos da convulsão tetrazólica com o aparecimento da corrida selvagem, bem como do "status epilepticus" (Se) sem levar à convulsão tônica (T) com vários minutos de duração.

Variação circadiana da ação anticonvulsivante da LIDO

Interagindo as amidas anestésicas com a DC50 tônica do PTZ não obtivemos resultados conclusivos, pois a dose de 20 mg.kg^{-1} da LIDO bloqueou em todos os horários a convulsão tônica do PTZ (DC50). A BUPI não apresentou efeito anticonvulsivante, embora tenha havido uma redução de mortalidade pós-ictal às 4 h. Interagindo a LIDO (15 mg.kg^{-1}) com uma dose mais elevada de PTZ tônica (DC90) em sete grupos de animais em testes cronofarmacológicos, ficou mais evidente a ação protetora da injeção ip de LIDO em relação ao PTZ (sc) (Figura 3): há redução significativa do componente extensor tônico do PTZ às 20h, meia-noite e às 4h (Teste de Fisher). Também na fase clara (meio-dia), houve a mais significativa redução da convulsão tônica do PTZ ($p < 0,001$ - teste de Fisher). Na computação

Tabela I — Amidas anestésicas (IP) versus Pentilenotetrazol (SC) — DC50

Lidocaína mg/kg	Bupivacaína mg/kg	Tetrazol DC50	Animais com convulsão		Mortes
			Clônica	Tônica	
salina	salina	88 (tônica)	10/10	6/10	6/10
5	—	88	10/10	6/10	8/10
10	—	88	10/10	2/10*	9/10
20	—	88	10/10	0/10	10/10
—	2	88	10/10	8/10	10/10
—	4	88	10/10	8/10	9/10
—	8	88	10/10	9/10	10/10
salina	salina	58 (clônica)	6/10	1/10	1/10
5	—	58	5/10	0/10	0/10
7	—	58	3/10	0/10	0/10
10	—	58	6/10	0/10	0/10
—	2,5	58	7/10	3/10	4/10
—	5	58	7/10	2/10	2/10
—	7	58	5/10	0/10	0/10

Diferenças estatisticamente não significantes

* $p < 0,05$ (teste de probabilidade exata de Fisher)

Tabela II - Lidocaína (IP) versus Pentilenotetrazol (SC) - DC90 tônica

Drogas		Período convulsivo			Número de mortes
Lidocaína mg/kg	Tetrazol mg/kg (DC90 ton.)	Latência (segundos)	Duração (minutos)	Tônica (N)	
salina	100	6,7 ± 4	13,3 ± 4	9/10	9/10
5	100	7,5 ± 3	14,3 ± 6	8/10	9/10
10	100	11,2 ± 4 §§	19,1 ± 1 §§	4/10*	5/10
15	100	10,6 ± 1 §§	18,8 ± 3	0/10***	5/10
20	100	16,2 ± 3 §§§	13,6 ± 4	0/10***	7/10

* Diferenças estatisticamente não significantes.

(*) $p < 0,05$; (***) $p < 0,001$ (Teste de Fisher)

(§) $p < 0,05$; (§§) $p < 0,025$; (§§§) $p < 0,001$ (Teste t de Student)

conjunta de todos os componentes convulsivos do PTZ, o horário de bloqueio mais efetivo ocorreu na fase clara (meio-dia).

DISCUSSÃO

Em nossos experimentos estudamos a provável variação circadiana da atividade convulsivante da LIDO e da BUPI quando aplicadas em doses elevadas (ip) em camundongos adultos que respiravam espontaneamente ar atmosférico, bem como a do seu efeito anticonvulsivante (pequena dose) em relação à convulsão tônica do PTZ (sc), já que os dois efeitos estão relacionados com o nível plasmático a nível do SNC^{16-26, 33, 34}. Diferentes mecanismos de ação diversificam os elementos constituintes do fenômeno convulsivo desencadeado pelas amidas e pelo PTZ^{16, 18, 35, 38}. A convulsão tetrazólica se caracteriza classicamente pela fase pré-convulsiva, seguindo-se a fase motora clônica (duração mínima de 5s); a convulsão tônica se exterioriza por uma hiperflexão das patas anteriores seguida de violenta extensão das posteriores (aparentemente "tudo ou nada") raramente com sobrevida. A descrição comportamental para as amidas é bastante diversa: na fase pré-convulsiva pode aparecer imobilidade com ou sem perda de reflexo postural, arqueamento da cauda, movimentos de corrida atáxica (animal flácido). A fase convulsiva se inicia por contrações rápidas, espasmódicas e simétricas das patas e cabeça, seguindo-se convulsões clônicas motoras com arqueamento da coluna vertebral e perda do reflexo postural; posição tônica em opistótono de curta duração; estado mioclônico (animal em decúbito com movimento de patas semelhante ao "pedalar"); "status epilepticus": repetição de surtos convulsivos em peque-

nos intervalos. O estado convulsivo pode se acompanhar de dificuldade respiratória, seguindo-se recuperação ou morte. A convulsão provocada pela aplicação de DC50 da BUPI, embora de aparecimento mais lento do que a da LIDO foi mais intensa e de maior toxicidade, o que pode estar relacionado com maior lipossolubilidade e grau de toxicidade^{16, 17, 21-26}. Esse fato vem preocupando clinicamente anesthesiologistas no atendimento de crises convulsivas dos anestésicos locais, já que com a BUPI podem vir acompanhadas de parada cardíaca^{17, 25, 26, 46}. A cronofarmacologia estuda a influência do horário na farmacocinética e dinâmica de drogas, e na exteriorização de comportamentos, já que aparentemente todos os seres vivos sob o ciclo dia (claro/noite escuro) incorporam este ritmo circadiano a nível tissular^{2, 4}. A seqüência da atividade de dia/noite tem profunda influência sobre organismos vivos mais avançados do que as bactérias, pois o SNC apresenta um ritmo de atividade mais intenso para o dia projetado no espaço de 12h que se repetirá nas próximas 24h³. Assim, para controlar esta variável biológica, nossos camundongos foram submetidos desde o nascimento a um ritmo claro/escuro de 12h. Além disso, no estabelecimento das doses efetivas dos anestésicos optamos pelo horário matutino, onde há menor toxicidade pelo menos para LIDO^{2, 16, 17, 18, 19, 26}. No animal notívago como o camundongo (menor atividade no dia solar) será à noite o seu maior período de atividade³. Assim, na extrapolação dos resultados para o Homem ou outro primata não humano os resultados análogos devem ser colocados no meridiano oposto⁴⁷. Nossos resultados demonstraram uma maior suscetibilidade à convulsão pelo DC50 da LIDO na fase escura, mas sem modificação da

mortalidade pós-ictal (Figura 1). Resultado similar ao encontrado por Lutsh e Morris no Hemisfério Norte em que a incidência de convulsão por LIDO foi maior às 21h⁹. Para a BUPI encontramos um aumento da mortalidade na fase escura, como já havíamos encontrado em outro trabalho anterior^{2,6}. Embora a BUPI apresente aparente menor toxicidade pela manhã, os dados não foram estatisticamente significantes. Embora a serotonina apresente evidente atividade antiextensora contra a convulsão tônica do PTZ^{4,2}, não houve variação circadiana para as suas DC50, DC90 tônicas. Maior suscetibilidade noturna no camundongo também já foi relatada para outras modalidades de convulsão, como a audiogênica⁵ e também o "kindling" amigdaliano no rato^{4,8}. Algumas drogas psicoativas apresentam maior toxicidade noturna em camundongos: o anestésico inalatório halotano⁸, o ansiolítico clordiazepóxido^{4,9}; o etanol⁶. No rato, Pauly encontra uma maior mortalidade ao pentobarbital à noite⁷ e Nagayama e cols. descreveram um bloqueio mais efetivo da estereotopia apomorfínica pelo haloperidol às 19h¹⁴. Alguns fatores poderiam explicar esta maior toxicidade das amidas anestésicas na fase noturna (fase de atividade): em primeiro lugar, a existência de mudanças fisiológicas a nível de SNC detectáveis na fase escura do roedor. Mato e cols. encontraram um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica no rato o que facilitaria o acesso ao órgão alvo^{5,0}. Também existiria uma maior responsividade sináptica à noite^{4,7}. Em segundo lugar, mudanças de atividade do sistema de neurotransmissores no SNC facilitariam ou dificultariam a propagação da onda convulsiva a partir da amígdala e hipocampo: evidências experimentais demonstram a participação das vias dopaminérgicas^{2,5,51} e gabaérgicas^{1,8,19,26} na barreira inibitória à propagação da convulsão por anestésico local, bem como o papel facilitador dos sistemas colinérgico^{2,6} e encefalinérgico^{2,6,52}. O aporte luminoso pelo feixe retinohipotalâmico até o NSQ hipotalâmico não sofre variação, mas as vias eferentes apresentam ritmo circadiano com atividade máxima no dia subjetivo através de neurotransmissores (NT) ou moduladores relacionados com a suscetibilidade à convulsão como a acetilcolina (ACh), dopamina (DA), serotonina (5-HT) e peptídios^{3,4,26}. Na fase clara do roedor aparece o pico e atividade máxima dos NT na barreira inibitória: DA às 14h^{12,13} ou às 12h^{5,3}; GABA com um dos picos de atividade às 10h^{1,1}; aumento do n^o de receptores benzodiazepínicos^{1,3}. Na fase escu-

ra, ocorrem os picos máximos dos sistemas de NT facilitadores da convulsão dos anestésicos locais: ACh com pico à meia-noite^{1,3}. Uma maior tolerância à dor na fase noturna fala a favor de uma maior atividade encefalinérgica^{1,5}.

Há mais de 30 anos se conhece a ação anticonvulsivante dos anestésicos locais apesar da convulsão ser uma das complicações mais temíveis^{2,2,23,25}. Após os trabalhos de Bernhard e Bohn sobre a ação anticonvulsivante da lidocaína^{3,3,34}, em trabalho pioneiro em camundongos, Tanaka demonstrou ser a procaína capaz de bloquear a convulsão tônica pelo PTZ e eletrochoque transcorneal, sem afetar a clônica ou a mortalidade^{3,8}. Em estudos cronofarmacológicos procuramos estudar a eficácia da LIDO e BUPI contra a convulsão tônica do PTZ. Nossos resultados com a DC50 do PTZ mostraram que apenas a LIDO (20 mg.kg⁻¹) foi capaz de bloquear significativamente a convulsão tônica tetrazólica. Entretanto, interagindo com doses mais elevadas do convulsivante como a DC90, todas as doses de LIDO acima de 10 mg.kg⁻¹ foram eficazes em diminuir o componente tônico, sem afetar a convulsão clônica ou mortalidade, apesar de aumentar a latência e o tempo convulsivo total (Tabela II). À medida que se aumenta a dose de LIDO abolindo a convulsão tônica, aumenta-se concomitantemente componentes clônicos como "status epilepticus" e corrida selvagem (Figura 2). Embora classificada como amida, a BUPI não apresentou atividade anticonvulsivante em relação ao PTZ, provavelmente por diferente mecanismo de ação. O mecanismo estabilizador de membrana de LIDO parece ser o responsável por sua ação anticonvulsivante: suas moléculas ligam-se a receptores da fase interna da membrana, reduzindo a permeabilidade ao íon sódio, diminuindo a gênese e propagação do potencial de ação: bloqueio de condução^{2,5}. Também há interferência na condutância ao K⁺ (5%) e de Ca^{++2,2,23}. Mesmo com o aumento do fluxo sanguíneo cerebral provocado pelo status epilepticus (na interação LIDO + PTZ) com o risco de uma convulsão refratária do PTZ^{5,4}, a LIDO mantém inibida a convulsão tônica do PTZ. Isto fala a favor de uma atividade seletiva no SNC em áreas eletivas na gênese da convulsão tônica, possivelmente o sistema robencefalo-mesencefalo do pedúnculo cerebral^{4,2}. Há aproximadamente 50 anos, Davis propôs o pedúnculo cerebral como local de origem de convulsão tônica, pois ocorria em animais descebrados^{5,5}. A convulsão tônica independeria de estruturas supra-mesencefálicas, sendo a formação reticular (FR)

responsável pelo disparo do componente tônico da convulsão generalizada, já que a estimulação do pedúnculo cerebral de rato resulta apenas em convulsão tônica e a ablação bilateral do tegumento da ponte atenua o componente tônico sem afetar a convulsão clônica que, por sua vez, se assemelha ao clônus obtido por convulsão, tipo "kindling" em áreas prosencefálicas (diencéfalo e diencéfalo)⁴². Ações similares ao anestésico local em que o bloqueio do componente tônico está dissociado da convulsão clônica do PTZ foi relatado para a ciclazocina³⁹ e betaína⁴¹, como se ocorresse uma "ablação farmacológica" do tegumento da ponte⁴². Basicamente o anticonvulsivante age por prevenir o espraiamento da atividade paroxística a partir do foco "epileptogênico" para neurônios normais em cuja propagação a membrana e as sinapses têm papel relevante. Há evidências indiretas que haja mudanças circadianas na membrana neuronal⁵⁷ e na concentração de íon intra e extracelular, como o K⁺ cuja concentração celular e efluxo no Homem é menor às 15h⁵⁸. A LIDO (15 mg.kg⁻¹) aboliu a convulsão tônica do PTZ (DC90) em toda a fase escura (vide Figura 3), sendo também efetiva na fase clara (repouso) às 12h, talvez pela maior atividade central serotoninérgica, cuja ação antiextensora contra a convulsão tônica do PTZ é evidente⁴². Variação circadiana da atividade estabilizadora de membrana da LIDO foi encontrada no Homem

Vale N B, Vale L F B — Variação circadiana das atividades convulsivantes e anticonvulsivantes das amidas anestésicas locais.

Prováveis mudanças circadianas das convulsões induzidas pela lidocaína (LIDO) e bupivacaína (BUPI), bem como a sua mortalidade pós-ictal foram investigadas em camundongos albinos Swiss que apresentam atividade noturna e repouso diurno (animal notívago). Foi observado que a atividade convulsivante da LIDO obedece a um ritmo circadiano, tendo sido encontrada mais alta incidência de episódios convulsivos às 20h, meia-noite e 4h da madrugada (período escuro), não havendo modificação na mortalidade pós-ictal desta amida. A BUPI não determinou aparecimento de ritmo circadiano na ação convulsivante, mas às 20h foi mais alta a sua mortalidade pós-ictal. Esta variação circadiana na ocorrência de convulsão pela LIDO pode estar relacionada com o ritmo circadiano da atividade de sistemas de neurotransmissores a nível de sistema nervoso

(atividade diurna) onde a analgesia intradérmica foi máxima às 15h e a dental entre 13h e 14h¹⁰. Reinberg e Reinberg atribuem esta mais intensa analgesia local à alteração do fluxo de íon K⁺ pela membrana e/ou ao pico de secreção de catecolaminas às 14h¹⁰, o que pode também estar relacionado ao pico diurno da atividade alfa-adrenérgica⁴⁷. Afinal, o fato da lidocaína e do PTZ modificarem a permeabilidade de canais ionóferos da membrana que também sofre variação circadiana⁵⁷, poderia estar relacionado com um dos fatores bioperiódicos determinantes da maior atividade anticonvulsivante na fase escura. Além disso, não pode ser excluída a participação de sistemas de NT relacionados com convulsão.

Um ponto relevante deste trabalho é a clara demonstração que a DC50 (aparente unidade fixa na farmacologia quantitativa) sofre variações no decorrer de um dia de 24h dividido meio a meio em fase clara e escura. Por isso, o anestesista e/ou cardiologista que faça uso de LIDO (bem menos com a BUPI) deve atentar para a existência destas variações bioperiódicas em função da unidade terapêutica — dia. No cálculo das doses/kg/peso da LIDO na anestesia loco-regional, provavelmente o primata seria mais suscetível a sua atividade na fase de vigília (dia), já que o Homem mesmo vivendo em meio cada vez menos natural, continuará a apresentar ritmos biológicos.

Vale N B, Vale L F B — Variación circadiana de las actividades convulsivante y anticonvulsivante de amidas anestésicas locales.

Probables cambios circadianos de las convulsiones inducidas por la lidocaína (LIDO) y bupivacaína (BUPI), bien como la mortalidad pos-ictal, fueron investigados en ratones albinos Swiss que presentan actividad nocturna y repouso diurno (animal notívago). Un ritmo circadiano estadísticamente significativo de la actividad convulsionante de la LIDO fue encontrado según el movimiento de los punteros del reloj, habiendo sido encontrada la más alta incidencia de episodios convulsivos a las 20h, media noche y 4h de la madrugada (período oscuro), no habiendo modificación en la mortalidad pos-ictal de esta amida. La BUPI no determinó el aparecimiento del ritmo circadiano en la acción convulsivante, mas a las 20h fue más alta su mortalidad pos-ictal. Esta variación circadiana en la ocurrencia de convulsión por la LIDO puede estar relacionada con el ritmo circadiano de la

central (SNC) e/ou mudanças nas propriedades da membrana neuronal. A LIDO também diminuiu a incidência do componente extensor da convulsão tônica do pentilenotetrazol (PTZ), originário no pedúnculo cerebral independentemente de estruturas supramesencefálicas. A BUPI, mesmo sendo amida, não apresentou atividade anticonvulsivante, mas ambos anestésicos freqüentemente atuavam sinergicamente com o convulsivante tetrazólico, concorrendo para incremento na mortalidade pós-ictal. O aumento da dose efetiva de LIDO para abolir a convulsão tônica, também aumentou outros componentes da convulsão clônica como o "status epilepticus" e a corrida selvagem cuja origem ocorre provavelmente a nível de prosencéfalo. A LIDO atenuou significativamente a convulsão tônica do PTZ principalmente na fase de atividade 20h, meia-noite e às 4h, mas também se observou redução ao meio-dia (fase clara). Estes resultados mostram haver diferenças entre as duas amidas anestésicas em relação a sua atividade convulsivante (dose alta) e anticonvulsivante (pequena dose) embora apenas a LIDO apresente mudanças na ação anticonvulsivante em função da hora de injeção no camundongo, trata-se pois de um evidente ritmo cronofarmacológico.

actividad de sistemas de neurotransmisores a nivel de sistema nervioso central (SNC) y/o cambios en las propiedades de la membrana neuronal. La LIDO también disminuyó la incidencia del componente extensor de la convulsión tónica del pentilenotetrazol (PTZ), originario pedúnculo cerebral independentemente de estructuras supraencefálicas. La BUPI, aún siendo amida, no presentó actividad anticonvulsivante, mas ambos anestésicos frecuentemente actúan sinérgicamente con el convulsivante tetrazólico, concurriendo para incremento en la mortalidad pos-ictal. El aumento de la dosis efectiva de LIDO para suprimir la convulsión tónica, también aumentó otros componentes de la convulsión clónica como el status epilepticus y la corrida salvaje cuya origen ocurre probablemente a nivel de prosencéfalo. La LIDO atenuó significativamente la convulsión tónica del PTZ principalmente en la fase de actividad 20h, media noche, y a las 4h, mas, también se observó reducción al medio día (fase clara). Estos resultados muestran que hay diferencias entre las dos amidas anestésicas en relación a su actividad convulsivante (dosis alta) y anticonvulsivante (pequeña dosis), aunque apenas la LIDO presente cambios en la acción anticonvulsivante en función de la hora de la inyección en el ratón, tratándose pues, de un evidente ritmo cronofarmacológico.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, bupivacaína, lidocaína; COMPLICAÇÕES: toxicidade, convulsão; SISTEMA NERVOSO CENTRAL: convulsivante, pentilenotetrazol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wehr T A, Sack D, Rosenthal N, Duncan W, Gillin J — Circadian rhythm disturbances in manic-depressive illness. *Fed Proc*, 1983; 42: 2809-2814.
2. Luce G G — Biological rhythm in human and animal physiology. New York: Dever Publ, 1971.
3. Jacklet J W — Neurobiology of circadian rhythms generator. *Trends in NeuroSci*, 1985; 8(2): 69-73.
4. Turek F W — Circadian neural rhythms in mammals. *Ann Rev Physiol*, 1985; 47: 49-64.
5. Halberg F, Bittner J J, Gully R J — Twenty-four hour periodic susceptibility to audiogenic convulsions in several stock of mice. *Fed Proc*, 1955; 14: 67-68.
6. Klaus E, Hanton E M, Halberg F — 24 hours susceptibility rhythm to etiano in fully fed, starved and thirsted mice and lighting regimen. *Physiologist*, 1959; 2: 54.
7. Pauly J E, Sheving L E — Temporal variation in susceptibility of white rats to pentobarbital sodium and tremorine. *Int J Neuropharmacol*, 1964; 3: 651-658.
8. Matthews J H, Mate F, Halberg F A — Circadian rhythm susceptibility resistance cycle to fluorane in male B1 mice. *Can Anaesth Soc J*, 1964; 11: 280-290.
9. Lutsch E F, Morris R W — Circadian periodicity in susceptibility to lidocaine hydrochloride. *Science*, 1967; 156: 100-103.
10. Reinberg A, Reinberg M A — Circadian changes on the duration of local anesthetic agents. *Naunyn-Schr. Ledeberg's Arch Pharmacol*, 1977; 297: 149-152.
11. Choma P P, Puri S K, Voliver L — Circadian rhythm of cyclic nucleotide and GABA levels in the rat brain. *Pharmacology*, 1979; 19: 307-314.
12. Naber D, Wirz-Justice A, Kafka M S, Wehr T A — Dopamine receptor binding in rat striatum: ultradian rhythm and its modification by chronic imipramine. *Psychopharmacology*, 1980; 68: 1-5.
13. Wirz-Justice A, Tobler I, Kafka M S et al. — Sleep deprivation: effect on circadian rhythms of rat brain neurotransmitter. *Receptor Psychiatry Res*, 1981; 5: 667-676.

14. Nagayama H, Takagy S, Yoshimoto et al. — Circadian rhythm of brain susceptibility to haloperidol during chronic administration. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982; 16: 311-314.
15. Wesch D L, Frederickson R C A — Diurnal differences in opioid peptide levels correlated with nociceptive sensitivity. *Life Sci*, 1979; 24: 1861-1868.
16. de Jong R H, Bonin J D — Deaths from local anesthetic-induced convulsion in mice. *Anesth Analg*, 1980; 59: 401-405.
17. de Jong R, Bonin J D — Local anesthetics: injection route alters relative toxicity of bupivacaine. *Anesth Analg*, 1980; 59: 925-928.
18. Vatashtsky E, Aronson H B — Flunitrazepam protects mice against lidocaine and bupivacaine-induced convulsions. *Can Anaesth Soc J*, 1983; 30(1): 32-36.
19. Vatashtsky E, Zaroura S, Aronson H B — A comparison of flunitrazepam and diazepam in the prevention of local anesthetic-induced convulsions. *Isr J Med Sci*, 1983; 19: 256-259.
20. Oliveira L F — Análise experimental dos efeitos sistêmicos dos anestésicos locais. *Rev Bras Anest*, 1978; 28: 578-601.
21. Oliveira L F — Farmacologia dos anestésicos locais. *Rev Bras Anest*, 1978; 28: 763-793.
22. Steen P A, Michenfelder J D — Neurotoxicity of anesthetics. *Anesthesiology*, 1979; 50: 437-453.
23. Ritchie J M, Green N M — Local anesthetics. Em: Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. N. York: MacMillan Pub. Co Inc, 6th ed., 1980.
24. Moore D C — Local anesthetic drugs: tissue and systemic toxicity. *Acta Anaesth Belg*, 1981; 32: 283-300.
25. Covino B G — New development in the field of local anesthetics and the scientific basis for their clinic use. *Acta Anaesth Scand*, 1982; 26: 242-249.
26. Vale N B — Manipulações de variáveis fisiológicas e farmacológicas sobre a susceptibilidade à convulsão em camundongos submetidos a doses elevadas de amidas anestésicas locais. Tese de doutoramento apresentada à Escola Paulista de Medicina. São Paulo/Natal, 1983.
27. Coates D P, Sanders R, Edmonds-Seak J — Convulsions following regional hip blockade with bupivacaine and adrenaline. *Anaesthesia*, 1983; 38: 588-589.
28. Mello Filho A V, Vescovi A M, Guerra A C — Flunitrazepam não previne convulsões induzidas pela lidocaina. *Rev Bras Anest*, 1982; 32: 287-288.
29. Eidelberg E, Lesse H, Gaukt E P — Convulsants effects of cocaine. *Fed Proc*, 1960; 22: 322.
30. Tanaka A, Yamasaki M — Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature*, 1966; 209: 207-208.
31. Tuttle W, Elliot H W — Electrographic and behavioral study of convulsants in the cat. *Anesthesiology*, 1969; 30: 48-64.
32. Ingvar M K K, Shapiro H M — Selective metabolic activation of the hippocampus during lidocaine-induced pre-seizure activity. *Anesthesiology*, 1981; 54: 33-37.
33. Bernhard C G, Bohn E — On the effects of xylocaine on central nervous system with special reference to its influence on epileptic phenomena. *Experientia*, 1954; 10: 474-476.
34. Bernhard C G, Bohn E, Hojberg S — A new treatment of status epilepticus. *Arch Neurol Psychiat*, 1955; 74: 208-214.
35. Goodman L S, Grewal M S, Brown W C, Swinyard E A — Comparison of maximal seizures evoked by pentylenetetrazol (metrazol) and electroshock in mice and their modification by anticonvulsants. *J Pharmacol Exp Ther*, 1953; 108: 168-176.
36. Woodbury D M — Convulsant drugs. Mechanism of action. Em: *Antiepileptic drugs. Mechanism of action*. Glaser G H, Penry J K, Woodburg D M. New York. Eds R Press, 1980.
37. Fromm G H — Effects of different classes of antiepileptic drugs on brain-stem pathways. *Fed Proc*, 1985; 44: 2432-2435.
38. Tanaka K — Anticonvulsant properties of procaine, adipheneine and related structures. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1955; 90: 192-195.
39. Sagratella S, Niglio T, Ortolani E, Scotti de Carolis A, Pezolla A — Phencyclidine-like effect of cyclazocine on pentylenetetrazol-induced seizures in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985; 22(4): 515-519.
40. Pellmar T C, Wilson W A — Synaptic mechanism of pentylenetetrazol selectivity for chloride conductance. *Science*, 1977; 197: 912-914.
41. Ghos E F, Freed W J — Effect of betaine on seizure in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 1985; 22(4): 635-640.
42. Browning R A — Role in the brain-system reticular formation in toxic-clonic seizures: lesions and pharmacological studies. *Fed Proc*, 1985; 44: 2425-2431.
43. Litchfield J R, Wilcoxon F — A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther*, 1949; 96: 99-133.
44. Siegel S — Estatística não paramétrica. S. Paulo. Ed. McGraw do Brasil Ltda., 1975.
45. Wyatt W W, Bridges Jr. C — Statistics for the behavioral sciences. D. C. Heath and Co., Boston, 1967.
46. Albright C A — Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979; 51(4): 285-287.
47. Barnes C A, MacNoughton B L, Goddard G V, Douglas R M., et al. Circadian rhythm of synaptic excitability in rat and monkey central nervous system. *Science*, 1977; 197: 91-92.
48. Freeman F G — Development of kindling seizures and circadian rhythm. *Behav. Neur Biol*, 1980; 30: 231-235.
49. Marte F, Halberg F — Circadian susceptibility rhythms to librium. *Fed Proc*, 1961; 20: 305.
50. Mato M, Cokawara S, Tooyama K, Ishikazi T — Chronobiological studies on blood brain barrier. *Experientia*, 1981; 37: 1013-1015.
51. Ciarlone A E — Alteration of procaine-and-lidocaine induced convulsions by manipulation of brain amines. *J Dent Res*, 1981; 60(11): 182-186.
52. Smudski J W, Sprecher R L, Elliot H V — Convulsive interactions of prometazine, meperidine and lidocaine. *Arch Oral Biol*, 1964; 9: 595-600.
53. Lemmer B, Berger T — Diurnal rhythm on central dopamine turnover in the rat. *Naunyn-Schmiedeberger's Arch Pharmacol*, 1978; 303: 257-261.
54. Simon R P, Benowitz N L, Bonstein J, Jacob P — Increased brain uptake of lidocaine during bicuculline-induced status epilepticus in rats. *Neurology (NY)*, 1982; 32: 196-199.
55. Davis L, Pollock L J — Experimental convulsions: a crucial experiment to determine the convulsive site. *Arch Neurol Psychiatry*, 1928; 20: 756-763.
56. Njus D, Sulzman F M, Hastings T W — Membrane model for the circadian clock. *Nature (Lond)*, 1974; 248: 116-120.
57. Moore Ede MC, Brennan M F, Ball M R — Circadian variations of intercompartmental potassium fluxes in man. *J Appl Physiol*, 1975; 38: 163-170.