



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM ANÁLISES CLÍNICAS

GEORGE FRANCISCO SOUZA SANTOS

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS,
ELETROENCEFALOGRÁFICAS, GLICÊMICAS E DAS FORÇAS
CEREBRAIS PROVOCADAS PELA INTOXICAÇÃO POR LIDOCAÍNA EM
RATOS WISTAR.**

BELÉM-PA
2019

GEORGE FRANCISCO SOUZA SANTOS

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS,
ELETROENCEFALOGRÁFICAS, GLICÊMICAS E DAS FORÇAS
CEREBRAIS PROVOCADAS PELA INTOXICAÇÃO POR LIDOCAÍNA EM
RATOS WISTAR.**

Projeto apresentado como parte dos requisitos para obtenção do grau Mestre em Análises Clínicas, área de concentração em Diagnóstico Veterinário, do Programa de Mestrado Profissional em Análises Clínicas, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Dr. Moises Hamoy.

BELÉM – PA

2019

Santos, George Francisco Souza

Análise Das Alterações Comportamentais, Eletroencefalográficas, Glicêmicas E Das Forças Cerebrais Provocadas Pela Intoxicação Por Lidocaína Em Ratos Wistar. / George Francisco Souza Santos. – Belém, Pará, 2019. 55f.

Projeto de defesa do grau de Mestre em Análises Clínicas – Universidade federal do Pará.

Orientador: Prof. Dr. Moisés Hamoy

Lidocaína, Intoxicação, Anticonvulsivante, Eletroencefalograma, Pentilenotetrazol.

GEORGE FRANCISCO SOUZA SANTOS

**ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS,
ELETROENCEFALOGRÁFICAS, GLICÊMICAS E DAS FORÇAS
CEREBRAIS PROVOCADAS PELA INTOXICAÇÃO POR LIDOCAÍNA EM
RATOS WISTAR.**

Projeto apresentado como parte dos requisitos para obtenção do grau Mestre em Análises Clínicas, área de concentração em Diagnóstico Veterinário, do Programa de Mestrado Profissional em Análises Clínicas, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.

Belém, (PA), ____ de _____ de 2019.

Orientador: Prof. Dr. Moisés Hamoy

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Vanessa Joia de Mello (Membro Interno)

Prof. Dr. José Ricardo dos Santos Vieira (Membro Interno)

Prof. Dr. Luis André Barbas (Membro Externo – IFPA)

Prof. Dra. Maria Vivina Barros Monteiro (Suplente)

BELÉM – PA 2019

**Ao Grande Arquiteto do Universo que tudo torna possível para quem tem fé,
esperança e caridade.**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Francisco Alves dos Santos e Maria de Fátima de Souza Santos pelos ensinamentos e por me fazer avançar sempre.

Às minhas irmãs, à sobrinha e ao sobrinho pelos apoios e incentivos.

Aos meus filhos João Guilherme, Gabriel Francisco e à minha esposa Ana Paula por me fazerem acreditar que vale a pena o esforço de sempre aprender. Obrigado pelos incentivos e pela dedicação para que esse trabalho fosse possível.

À ADEPARÁ por me permitir realizar este trabalho. Aos chefes Glaucio Galindo e Jefferson Pinto pela compreensão e apoios.

À equipe da GPEEFA/ADEPARÁ pelos apoios, compreensões e incentivos para este estudo.

Ao Professor Moises Hamoy pela confiança, compreensão e conhecimentos compartilhados.

À UFPA pela oportunidade de estudo e de aperfeiçoamento.

Ao MACPRO pelo ensejo e apoio.

Aos colegas de curso pelo convívio e compartilhamento de informações e de vida.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para este estudo.

SUMÁRIO

1.Introdução.....	13
2.Revisão de literatura.....	14
3.Justificativa	28
4.Objetivos.....	28
4.1. OBJETIVO GERAL.....	28
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	29
5.1. TIPO DE ESTUDO.....	29
5.2. AMBIENTE DA PESQUISA (LOCAL).....	29
5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	29
5.4. AS DROGAS.....	30
5.5. COLETA DE DADOS.....	30
5.5.1. DADOS COMPORAMENTAIS.....	30
5.5.2. DADOS ELETROCEFALOGRAFICOS.....	31
5.6. DADOS GLICÊMICOS.....	31
5.7. ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DE DADOS.....	31
6. RESULTADOS.....	32
7. DISCUSSÃO.....	45
8. CONCLUSÃO.....	51
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** (A, B e C). Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos e espectrograma do grupo Controle, em estado basal do cérebro do rato (após 30 minutos) 33
- Figura 2** (A, B e C). Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos e espectrograma do grupo pentilenotetrazol (após 30 minutos). 34
- Figura 3** (A, B e C). Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos e espectrograma obtidos após administração de lidocaína (após 30 minutos). 36
- Figura 4** - Gráfico de distribuição de potência espectral indicando as amplitudes para as frequências. 37
- Figura 5** – Gráfico indica a potência linear observada durante o registro do eletroencefalograma após aplicação das referidas drogas e Controle 37
- Figura 6** (A, B e C). - Demonstrativos dos traçados eletrocorticográficos observados após utilização de Diazepam (BDZ) no controle das convulsões causadas pela intoxicação por Lidocaína. 38
- Figura 7** - Gráfico indica a potência linear observada durante os registros após a indução da convulsão com lidocaína seguida de utilização de drogas anticonvulsivantes. 39
- Figura 8** (A, B e C). - Demonstrativos dos traçados eletrocorticográficos observados após utilização de Fenobarbital (PBT) no controle das convulsões causadas pela intoxicação por Lidocaína. 40
- Figura 9** (A, B e C). - Demonstrativos dos traçados eletrocorticográficos observados após utilização de Fenitoína (PHT) no controle das convulsões causadas pela intoxicação por Lidocaína. 42
- Figura 10** (A, B e C). – Demonstrativos das Prevalências das oscilações cerebrais nos grupo controle (A), grupo tratado com 60 mg/kg i.p. PTZ (B) e grupo Tratado com 60 mg/Kg i.p. LA (C). 43
- Figura 11** - Gráfico demonstra o monitoramento da glicemia dos animais após aplicação de Lidocaína em dose tóxica por um período de seis horas. $P < 0,05$ (n=9). 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.0 - Caracterização comportamental Do quadro convulsivo provocado pela intoxicação por anestésico local (lidocaína 60mg/kg) de acordo com a ordem do aparecimento do comportamento. 29

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

PA – Pressão Arterial

mmHg – milímetro de Mercúrio

CYP - proteínas hepáticas responsáveis por oxidar substâncias

SNC – Sistema Nervoso Central

GABA - Ácido Gama-aminobutírico

GABA A - Ácido Gama-aminobutírico A

CYP3A e CYP2C19 – tipos de citocromo P450

$P < 0,05$ - medida de quanta evidência você tem contra a hipótese nula

ANOVA – Análise de Variância

SNC – Sistema Nervoso Central

RESUMO

Os anestésicos locais foram descobertos em 1860, quando Nieman extraiu cocaína das folhas de *Erythroxylon coca*, sendo utilizada pela primeira vez em 1884 para realizar anestesia tópica do olho. Em 1943, a lidocaína, derivada do ácido dietil-aminoacético, foi sintetizada por Löfgren, dando início ao uso dos anestésicos locais do tipo amida, os quais são tidos como relativamente isentos de reações alérgicas. Existem evidências claras da correlação entre intoxicação por anestésicos locais e padrões convulsivos específicos sendo rara a padronização eletroencefalográfica dessas, bem como escassez de informações a respeito destes padrões convulsivos, tanto em cenário nacional quanto internacional. Este estudo visa estabelecer os parâmetros comportamentais e encefalográficos da convulsão induzida pela dose tóxica de lidocaína e a resposta aos anticonvulsivantes em ratos, bem como analisar a glicemia antes e após as convulsões e as forças cerebrais prevalentes. O estudo foi realizado no laboratório de toxicologia e farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, sendo utilizados 63 ratos albinos wistar adultos, provenientes do Biotério do Laboratório de Toxicologia e Farmacologia, sob condições de livre acesso à água e alimentação, assim como temperatura ambiente constante e ciclo claro-escuro preestabelecido. Os resultados mostraram que o a intoxicação por anestésico local obedece aos padrões comportamentais em oito estágios, observados e contabilizados desde 99,17 à 919,4 segundos. As leituras eletroencefalográficas categorizaram as convulsões e a análise glicêmica ficou evidenciada por hiperglicemia por até 6 horas aos as convulsões. As forças cerebrais tiveram predominâncias específicas de acordo com o tratamento dos três grupos, e que o Diazepam foi a droga anticonvulsivante que melhor controlou as crises e os disparos convulsivos.

Palavras-Chave

Lidocaína; Benzodiazepínico, Anticonvulsivante; pentilenotetrazol; encefalograma

ABSTRACT

Local anesthetics were discovered in 1860 when Nieman extracted cocaine from the leaves of *Erythroxylon coca* and was first used in 1884 to perform topical anesthesia of the eye. In 1943, lidocaine, derived from diethylaminoacetic acid, was synthesized by Löfgren, initiating the use of amide-type local anesthetics, which are considered to be relatively free of allergic reactions. There is clear evidence of the correlation between intoxication by local anesthetics and specific convulsive patterns, with rare electroencephalographic standardization, as well as a lack of information on these convulsive patterns, both in the national and international settings. This study aims to establish the behavioral and encephalographic parameters of the convulsion induced by the toxic dose of lidocaine and the response to anticonvulsants in rats, as well as to analyze the glycemia before and after the seizures and the prevalent cerebral forces. The study was conducted at the Laboratory of Toxicology and Pharmacology of the Biological Sciences Institute of the Federal University of Pará, using 63 adult wistar albino rats from the Laboratory Laboratory of Toxicology and Pharmacology, under conditions of free access to water and food. such as constant ambient temperature and pre-set light-dark cycle. The results showed that local anesthetic intoxication obeys behavioral patterns in eight stages, observed and counted from 99.17 to 919.4 seconds. The electroencephalographic readings categorized the seizures and the glyceimic analysis was evidenced by hyperglycemia for up to 6 hours to the convulsions. Brain forces had specific predominances according to the treatment of the three groups, and Diazepam was the anticonvulsant drug that best controlled seizures and seizures.

Key words

Lidocaine; Benzodiazepine, Anticonvulsant; pentylenetetrazole; encephalogram

1. INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais foram descobertos em 1860, quando Nieman extraiu cocaína das folhas de *Erythroxylon coca*, sendo utilizada pela primeira vez em 1884 para realizar anestesia tópica do olho. Em 1943, a lidocaína, derivada do ácido dietil-aminoacético, foi sintetizada por Löfgren, dando início ao uso dos anestésicos locais do tipo amida, os quais são tidos como relativamente isentos de reações alérgicas (CARVALHO, 1994).

Os anestésicos são substâncias que atuam sobre a membrana celular e bloqueiam reversivelmente a condução nervosa, sendo possível a completa recuperação. Normalmente a membrana plasmática é totalmente permeável ao potássio e quase impermeável ao sódio dependendo disto o potencial de repouso das células. O mecanismo de ação dos anestésicos locais consiste em interromper a condução do estímulo nervoso bloqueando a condutância dos canais de sódio e, desta forma, impedindo o surgimento do potencial de ação. Tal ligação dos fármacos aos canais de sódio depende da conformação do canal (PAIVA E CAVALCANTI, 2005).

A conformação inativada apresenta-se favorável à ligação, enquanto a fechada possui baixa afinidade. Assim, afirma-se que o fármaco se liga preferencialmente a forma inativada do canal mantendo-o desta forma impedindo a deflagração do potencial de ação. Este bloqueio ocorre de forma proporcional à frequência dos impulsos o que determina o bloqueio da frequência ou uso-dependente. Esta dependência explica a toxicidade dos anestésicos em outros órgãos (FURTADO, 2016).

Os efeitos clínicos dos anestésicos locais variam de acordo com a estrutura química do fármaco sendo estabelecidas três partes principais na formula geral: o radical aromático, a cadeia intermediária e o grupo amina. O primeiro é a porção lipossolúvel da droga, responsável pela penetração no nervo, o segundo é considerado o esqueleto da molécula sendo responsável pela potência e toxicidade do fármaco, já o terceiro é a porção ionizável da molécula sendo passível de manipulação (CARVALHO, 1994).

Em relação à toxicidade, afirma-se que as principais membranas a considerar são as do sistema nervoso central e coração levando em consideração o fato de quanto maior a potência, maior a toxicidade do anestésico local sendo que a sensibilidade do sistema nervoso central é maior que a do cardiovascular (AMARAL, 2011).

Existem importantes sinais clínicos para diagnóstico de intoxicação como zumbidos, distúrbios visuais, abalos musculares, convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. A fisiopatologia da intoxicação envolve o predomínio da atividade excitatória com grande consumo de oxigênio e consequente acidose. Se grande quantidade de anestésico local atingir a corrente sanguínea, complicações relacionadas à dose serão perceptíveis tanto no sistema nervoso central quanto no coração. A lidocaína é menos tóxica que fármacos como a bupivacaína, pois a primeira não conta com a ação *fast in slow out*. De acordo com a concentração plasmática de fármaco, obtêm-se efeitos locais como: zumbidos, formigamentos de lábios e língua, distúrbios visuais, abalos musculares, agitação, convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. A agitação pode ser o primeiro sinal de intoxicação, pois a ação é mais rápida sobre os neurônios inibitórios (BALUGA et al., 2002).

Como mecanismo para evitar a intoxicação destaca-se o uso de vasoconstritores além do uso de técnicas que prezam por evitar a ampla distribuição do fármaco. O tratamento da intoxicação utiliza mecanismos que permitam eliminar o anestésico local do sítio de ação, fornecer suporte cardiovascular, manter oxigenação adequada e, em quadros convulsivos, usar fármacos de ação anticonvulsivante (PAIVA, 2005).

2. REVISÃO DA LITERATURA:

2.1. ANESTÉSICOS LOCAIS

2.1.1. HISTÓRICO

As propriedades anestésicas do primeiro anestésico local derivado da cocaína presente em grande quantidade nas folhas do arbusto Coca (*Erythroxylon coca*) foram descobertas casualmente no final do século XIX. Há séculos, os nativos dos Andes mastigavam um extrato alcalino dessas folhas por suas ações estimulantes e eufóricas. A cocaína foi isolada pela primeira vez por Albert Niemann em 1860. Sigmund Freud estudou as ações fisiológicas da cocaína e Carl Koller introduziu essa droga na prática clínica em 1884 como anestésico tópico para cirurgia oftalmológica (CLAYTON, 2000).

Halstead popularizou sua aplicação na infiltração e anestesia por bloqueio da condução. A cocaína é um éster do ácido benzóico e do álcool complexo 2-carbometoxi-3-hidroxitropano. Em vista da sua toxicidade e das suas propriedades aditivas, a busca por substitutos sintéticos da cocaína começou em 1892 com o trabalho

de Einhorn e colaboradores resultando na síntese da procaína, que tornou-se o protótipo dos anestésicos locais por quase meio século (CARVALHO et al, 1994).

Anestésicos locais mais modernos são drogas mais seguras do que seus antecessores, contudo os riscos ainda existem.

2.1.2. FARMACOLOGIA:

A molécula do anestésico local é constituída por um grupo lipofílico (anel benzeno), um grupo hidrofílico (amina terciária) e uma cadeia intermediária que inclui ligação éster ou amida (CARVALHO et al, 1994). A cadeia intermediária pode apresentar uma ligação éter ou cetona (FURTADO, 2016). Os anestésicos locais podem ser classificados como ésteres ou amidas. Os ésteres derivados do ácido benzóico são a cocaína, benzocaína e tetracaína, enquanto que os derivados do ácido paraminobenzóico são a procaína, cloroprocaína e propoxicaína. Os anestésicos locais do tipo amida, derivados da xilidina, são a lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína, e etidocaína, enquanto que os derivados da toluidina são a prilocaína e articaína (CARVALHO et al, 1994).

Os anestésicos locais se ligam às proteínas plasmáticas (albumina, glicoproteína ácida $\alpha 1$) e às proteínas teciduais (PAIVA E CAVALCANTI, 2005). Esta ligação determina a duração de ação do anestésico local. Quanto maior a sua capacidade de ligação protéica, maior será a sua duração (CARVALHO et al, 1994). Situações de trauma, inflamação crônica e câncer podem aumentar a ligação essas ligações proteicas e em grávidas, recém-nascidos e em mulheres que usam anticoncepcionais, há uma diminuição da ligação às proteínas (PAIVA E CAVALCANTI, 2005) De acordo com Melo et al; 2007, a glicose é um importante marcador de estresse em ratos e deve ser levado em consideração.

2.1.3. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO:

Os anestésicos locais podem ser administrados por via tópica (gel, creme ou aerossol), ou injetável (infiltração, bloqueio de campo ou de nervo, intravenosa, raquidiana ou epidural, bloqueio espinhal) conforme orientação clínica (FURTADO, 2016).

As técnicas de bloqueio são realizadas através de bloqueio periférico, anestesia regional das extremidades e tronco, sendo uma alternativa valiosa à anestesia geral em

muitas situações, minimizando os efeitos colaterais, estresse cirúrgico e complicações. Tendo vantagem em procedimentos ambulatoriais. (CARVALHO, 1994).

Dentre as técnicas para administração de anestésicos locais, destacam-se como mais propensas à intoxicação como intercorrências, aquelas nas quais os fármacos são injetados diretamente no espaço intravenoso tanto de forma proposital quanto inadvertida ou quando há superdosagem. (CARVALHO, 1994)

2.1.4. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO:

Após a administração dos anestésicos locais, uma fração da quantidade administrada é absorvida para o sangue. Enquanto a absorção sistêmica destes fármacos é modificada por diversos fatores como a dose, o local de injeção, a ligação da droga aos tecidos, presença de vasoconstritor e propriedades físico-químicas da droga. Os anestésicos alcançam o nível sanguíneo e são distribuídos para todo organismo (PAIVA, 2005).

2.1.5. FARMACODINÂMICA:

Os anestésicos locais ligam-se de forma reversível a um receptor específico existente no poro dos canais de Na^+ dos nervos e bloqueiam o transporte dos íons por essa abertura. Quando aplicados localmente nos tecidos nervosos em concentrações adequadas, eles podem atuar em qualquer parte do sistema nervoso e em qualquer tipo de fibra nervosa, bloqueando de maneira reversível os potenciais. Atuam na membrana celular e impedindo a geração e condução dos impulsos nervosos ou bloqueando grande aumento transitório da permeabilidade das membranas excitáveis ao Na^+ , que normalmente é produzido pela despolarização suave da membrana dos nervos e bloqueiam o transporte dos íons por essa abertura. Embora exista grande variação individual, para a maioria dos pacientes o tratamento com anestésicos locais causa primeiramente a supressão da sensação dolorosa e, em seguida, perda das sensibilidades à temperatura, ao toque e à pressão profunda e, por fim, a função motora é suprimida. (CARVALHO, 1994).

Dentre os anestésicos locais comercializados, os mais utilizados são a lidocaína, a prilocaína, a mepivacaína e a bupivacaína. Incluem-se ainda a articaína, a ropivacaína e a levobupivacaína, sendo estas duas últimas, alternativas mais seguras frente à

bupivacaína, por apresentar menos toxicidade sistêmica. A lidocaína é menos tóxica que a bupivacaína. (PAIVA E CAVALCANTI, 2005).

2.1.6. LIDOCAÍNA

A lidocaína é uma aminoetilamida, o protótipo dos anestésicos locais amídeos, produz anestesia mais rápida, intensa, prolongada e ampla do que as concentrações equivalentes da procaína. É uma alternativa para indivíduos sensíveis aos anestésicos locais do tipo éster. O fármaco é absorvido rapidamente depois da administração parenteral e pelos tratos respiratório e gastrointestinal. (ÇELIK et al; 2008).

Nas concentrações entre 0,5 e 2%, o fármaco apresenta um rápido início de ação e um intenso bloqueio nervoso sem vasoconstritor de 30 a 60 minutos e de 90 minutos com vasoconstritor. Uma solução de 1 a 1,5% é efetiva e produz bloqueio motor adequado, nos nervos periféricos e uma solução a 2% parece ser mais efetiva na anestesia espinhal (WADLUND, et al; 2017). A dose máxima no caso da lidocaína é de até 7 mg/Kg de peso quando não associado à vasoconstritor, e de 10 mg/kg quando associado, devendo-se respeitar a dose máxima de 500 mg por aplicação. (ÇELIK et al; 2008).

Além das preparações injetáveis, a lidocaína é formulada para uso tópico, oftálmico, nas mucosas e transdérmico. Está disponível na forma adesivo transdérmico de lidocaína, usado para aliviar a dor associada à neuralgia pós-herpética e o adesivo oral para aplicação nas membranas mucosas da boca antes de procedimentos odontológicos superficiais; combinação de lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%) em um curativo oclusivo usada como anestésico antes das punções venosas, da remoção de enxertos cutâneos e da infiltração dos anestésicos na região genital (FURTADO, 2016).

A lidocaína combinada com tetracaína em uma formulação que gera uma "casca" é aprovada para analgesia local tópica antes de procedimentos dermatológicos superficiais como injeções de preenchimento e tratamentos a base de laser. Esta mesma combinação uma formulação que gera calor sob exposição ao ar, que é utilizada antes de acesso venoso e procedimentos dermatológicos superficiais como excisão, eletrodessecação e biópsia por raspagem de lesões cutâneas. Embora a lidocaína seja eficaz quando usada sem vasoconstritor, a epinefrina reduz a taxa de absorção e com isto permite diminuir os efeitos tóxicos e prolongar a duração da ação anestésica. (BRUNTON et al ,2012).

A lidocaína é desalquilada no fígado pelas enzimas do citocromo CYP em monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida, que podem ser metabolizadas adicionalmente em monoetilglicina e xilidida. A monoetilglicinaxilidida e glicina xilidida conservam atividade anestésica local. Nos seres humanos, cerca de 75% da xilidida são excretados na urina sob a forma do metabólito subsequente 4-hidroxi-2,6-dimetilalanina (BALUGA et al., 2002).

Eliminada de uma forma bifásica com rápida queda na concentração plasmática, seguida por queda mais lenta, sua meia vida de eliminação varia de 8 a 17 minutos (fase rápida) e 87 a 108 minutos (fase lenta) (DE TOLEDO, 2000).

A aplicação de lidocaína na pele pode resultar em absorção, levando à toxicidade do SNC. Clínicos deve considerar o diagnóstico do SNC induzido pela lidocaína toxicidade quando um estado agudo de confusão e / ou convulsões ocorrer após a administração de um anestésico local (BALUGA et al., 2002).

2.1.7. TOXICIDADE

Embora sejam bastante seguros, uma das maiores preocupações com uso de anestésicos locais refere-se à toxicidade sistêmica, se usados sem precaução (BALUGA et al., 2002).

O primeiro caso de alergia a anestésicos locais foi descrito na literatura em 1920, caso de dermatite de contato nas mãos de um cirurgião-dentista foi relatado após manipulação de um anestésico local tipo éster congênere da procaína. Casos de moderada hipersensibilidade já foram descritos, mas muitos poucos pacientes desenvolveram anafilaxia (BALUGA et al., 2002).

A lidocaína é um agente anestésico amplamente utilizado, e talvez por isso, o de maior incidência em intercorrências sistêmicas (CARVALHO, 1994).

Os efeitos tóxicos da lidocaína observados com o aumento progressivo das doses são: sonolência, tinido, disgeusia, vertigem e tremores. À medida que a concentração plasmática aumenta, o paciente apresenta convulsões, inconsciência, coma, parada respiratória e depressão cardiovascular. À medida que se eleva a concentração do anestésico no Sistema Nervoso Central (SNC), ocorre uma depressão desses circuitos, mas a depressão dos inibitórios predomina; nesse momento manifestam-se sinais de excitação, inclusive a convulsão. É importante observar que se trata apenas de um

desequilíbrio de forças, sendo que os circuitos excitatórios também estão inibidos. (UDELSMANN, et al, 2006).

Além de bloquear a condução nos axônios do sistema nervoso periférico, os anestésicos locais interferem nas funções de todos os órgãos nos quais há transmissão ou condução dos impulsos. Desse modo, esses fármacos produzem efeitos importantes no SNC, nos gânglios autônomos, na junção neuromuscular e em todos os tipos de músculos. O risco acarretado por essas reações adversas é proporcional à sua concentração atingida na circulação. Em geral, dentre os anestésicos locais com centros quirais, o S-enantiômero é menos tóxico do que o R-enantiômero (UDELSMANN, et al, 2006).

Depois da absorção, os anestésicos locais podem causar estimulação do SNC evidenciada por inquietude e tremor, que pode progredir para convulsões clônicas. Em geral, quanto mais potente for o anestésico, menor o intervalo necessário à iniciação das convulsões. Desse modo, as alterações da atividade do SNC são previsíveis com base no agente anestésico local usado e na concentração sanguínea atingida. A estimulação central é seguida de depressão e o óbito geralmente é causado por insuficiência respiratória. (BALUGA et al., 2002).

Os anestésicos locais cruzam a barreira hematoencefálica, levando a alterações precoces. Os anestésicos locais têm sido usados para tratar *status epilepticus* por causa do seu efeito concentração dependente nas convulsões. Em baixos níveis sanguíneos diminuem o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo e a atividade elétrica, sendo potentes anticonvulsivantes. Ao contrário, em altos níveis, atuam como pró-convulsivantes, usualmente levando a convulsões generalizadas. Se o nível sérico da droga continua a aumentar, as vias inibitórias e excitatórias do SNC são bloqueadas, resultando em generalizada depressão do SNC. (BERENDT; 2004).

O efeito estimulatório é o resultado de mais sensibilidade dos neurônios inibidores corticais aos bloqueadores de impulso, causando depressão dos centros inibitórios cerebrais. Essa estimulação pode causar as convulsões tônico-clônicas. Um sistema circulatório hiperdinâmico pode aumentar os efeitos tóxicos do fármaco ao causar aumento do fluxo sanguíneo e distribuição ao cérebro e diminuir sua depuração devido à distribuição para regiões longe do fígado. Assim, por exemplo, as convulsões aumentam a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco e diminuem a depuração corpórea total (PAIVA et al, 2005).

2.2. ELETROENCEFALOGRAMA

O eletroencefalograma registra atividade cerebral (EEG, registro dos potenciais elétricos gerados pelo encéfalo.) constitui o exame mais valioso no estudo de um paciente em estado convulsivo (MIZRAHI, 2012).

A atividade elétrica cerebral é gerada pela somação de estímulos inibitórios e excitatórios pós-sinápticos nas camadas superficiais do córtex cerebral e é modulada pelo diencefalo (MIZRAHI, 2012).

2.3. CONVULSÃO

A Convulsão é o fenômeno eletrofisiológico anormal e temporário que ocorre no cérebro associado a abalos musculares (tônicos, clônicos, dentre outros). As convulsões podem ser desencadeadas por quatro mecanismos diferentes: a) Alteração da membrana neuronal, que pode conduzir a uma despolarização excessiva; b) Diminuição dos neurotransmissores inibidores, tal como o ácido gamaminobutírico (GABA), c) Aumento dos neurotransmissores excitadores, tal como o glutamato e, d) Alteração na concentração extracelular de potássio e cálcio (MIZRAHI, 2012).

Durante a convulsão o potássio extracelular aumenta e o cálcio diminui; isto aumenta a excitabilidade dos neurônios e facilita a iniciação e a propagação das convulsões. A descarga no córtex cerebral é difusa, o envolvimento é simétrico, bilateral de todo o cérebro, a convulsão é denominada generalizada. Frequentemente associada a intoxicações, distúrbios metabólicos, deficiências nutricionais e a Epilepsia Verdadeira, podem ser acompanhadas por perda da consciência ou não; sendo classificadas como grave ou leve, respectivamente. (MIZRAHI, 2012).

Devido ao amplo uso, a versatilidade e os efeitos de curta duração, os anestésicos locais são fármacos muito utilizados na clínica veterinária, em diversos protocolos e procedimentos, o que leva às doses de manutenções, prolongando os efeitos anestésicos, o que aumenta as chances de intoxicações.

2.4. ANTICONVULSIVANTE

2.4.1. BENZODIAZEPÍNICOS:

Disponíveis desde a década de 1960, os benzodiazepínicos figuram entre os fármacos mais prescritos do Brasil sendo que 5,6% da população já o utilizaram durante a vida. Este elevado uso sofreu declínio entre as décadas de 70 e 80, período no qual o mundo todo traçou políticas de contenção de uso destes fármacos por conta de seu potencial na criação de dependência e efeitos colaterais. Tal iniciativa de controle, no Brasil, é figurada no uso do formulário azul o qual restringiu o uso deste para o tratamento de quadros agudos de ansiedade, crises convulsivas, e como sedativo para cirurgias, de caráter breve e com a menor quantidade possível (NORDON, 2009).

Tornou-se consenso a capacidade dos benzodiazepínicos em causar tolerância com uso prolongado (maior que quatro semanas), além de provocar efeitos colaterais mais graves que a sonolência diurna, podendo propiciar perda de memória, de função cognitiva e desequilíbrio levando a uma maior incidência de quedas (NORDON, 2009).

Um fato importante a ser considerado, no que tange a dependência de benzodiazepínicos, consiste na perda da eficácia destes quando utilizados por tempo superior a quatro meses, sendo a dependência algo de caráter comportamental, ou seja, o indivíduo passa a se tornar dependente da função do que acha que o medicamento executa e do hábito de tomá-lo (NORDON, 2009).

Em casos onde as convulsões são duradouras, o uso de benzodiazepínicos é indicado com parcimônia. Para a efetivação da terapêutica proposta é necessária a manutenção da ventilação e oxigenação, para que a circulação seja mantida, pois dela depende a redistribuição do anestésico local e conseqüente redução dos efeitos sistêmicos causados na intoxicação (UDELSMANN et al; 2007).

O controle farmacológico das convulsões pode ser obtido com benzodiazepínicos por via venosa, particularmente com o Diazepam (0,2 a 0,3 mg/kg) ou com o tiopental (5 a 7 mg/kg) quando não há resposta com uso de diazepam. Devendo-se ressaltar que tais medicações podem contribuir também para depressão cardiorrespiratória do indivíduo necessitando, desta forma, de meios para manutenção da ventilação e oxigenação artificialmente (CARVALHO, 1994).

2.4.1.1. DIAZEPAN:

O diazepam pertence ao grupo farmacológico das benzodiazepinas, sendo o mais representativo e, por tanto, considerado o protótipo deste grupo.

Esta substância ativa possui uma especificidade de ação ansiolítica e uma curva dose-resposta muito achatada, recebendo a designação de tranquilizante (KATZUNG et al., 2009).

As benzodiazepinas figuram como fármacos muito eficazes, que têm uma menor probabilidade de interagir com outros medicamentos, de provocar overdose e menor potencial de provocar dependência quando comparados com os barbitúricos (CLAYTON E STOCK, 2002).

2.4.1.2. MECANISMO DE AÇÃO:

Os benzodiazepínicos atuam seletivamente como agonistas nos receptores GABA, mais especificamente na subunidade GABA A, que medeia a transmissão sináptica inibitória em todo o SNC (GAILLARD et al., 2006; SIGEL e STEINMANN, 2012).

Estes fármacos, do qual faz parte o diazepam, ligam-se especificamente a um local deste receptor, distinto de onde se liga o GABA, e atuam alostericamente, aumentando a afinidade do GABA pelo receptor (SIGEL E STEINMANN, 2012). Os benzodiazepínicos são mais seletivos (do que os barbitúricos por não envolverem mais sítios de ligação), resultando, portanto numa margem de segurança maior como já se referiu anteriormente (KATZUNG et al., 2009).

2.4.1.3. FARMACOCINÉTICA:

O diazepam distingue-se das demais benzodiazepinas essencialmente pelas suas propriedades farmacocinéticas. Em administração oral, a absorção do diazepam é rápida, obtendo-se concentrações plasmáticas máximas entre os 30 e 90 minutos após a administração (PAIVA et al, 2005).

Devido ainda à sua lipofilia, o diazepam atravessa a placenta e aparece em quantidades residuais no leite de amamentação (a sua concentração no leite materno é cerca de 1/10 da concentração no plasma materno). Quanto à metabolização assume-se que o diazepam é submetido à biotransformação a nível hepático, sofrendo um

metabolismo oxidativo mediado pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A do citocromo P450, dando origem a metabolitos com atividade farmacológica como N-desmetildiazepam (ou nordazepam), temazepam (ou 3-hidroxi-zepam) e oxazepam (PARENT, 2004).

O diazepam é o representante mais utilizado desse grupo para situações emergenciais e pode ser administrado por via endovenosa e intrarretal. Em uso prolongado não pode ter interrupção abrupta no tratamento, pois pode ocasionar convulsões com sinais de abstinência medicamentosa, tais como tremores, anorexia e perda de peso. Não é indicado para tratamento crônico porque a sua metabolização é muito rápida (BERGMAN et al., 2005; PARENT, 2004). O seu uso por via oral não é efetivo para parar as convulsões, podendo causar dependência física, além de necrose hepática e a tolerância ocorre em 1- 2 semanas (PARENT, 2004).

2.4.2. BARBITÚRICOS

2.4.2.1. HISTÓRICO

São derivados do ácido barbitúrico, podem ser classificados quanto a sua estrutura química, levando-se em consideração as substituições na molécula original, ou com base no período hábil destes agentes (NORDON, et al; 2009).

O barbital sódico e o fenobarbital foram os primeiros derivados do ácido barbitúrico introduzidos na clínica. Quando utilizados para provocar anestesia, a principal limitação dos barbitúricos mais antigos era o longo período de ação. Em 1924, o Somnifene® foi usado por via IV para provocar anestesia geral. O Dial® foi introduzido no mesmo ano. (O Pentobarbital foi introduzido em 1926, por Page e Coryllos, para uso animal experimental; por volta de 1930, foi utilizado na Medicina Veterinária clínica (NORDON, et al; 2009).

2.4.2.2. FENOBARBITAL

O princípio ativo deste medicamento é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo. Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrointestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em

crianças. Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática (MIZRAHI et al, 2012).

A ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%. O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno. É metabolizado no fígado a um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado; é excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina) (BERENDT, 2004; BERGMAN et al., 2005).

2.4.2.3. MECANISMO DE AÇÃO

De acordo com Berendt, 2004, o Fenobarbital deprime os centros motores do córtex cerebral, o que lhe garante excelentes propriedades anticonvulsivantes. Ele possui o espectro mais amplo de ação nos diferentes padrões de atividade convulsiva. O meio primário de ação do fenobarbital é diminuir a atividade convulsiva por aumento da responsividade aos efeitos pós-sinápticos inibitórios do GABA. A interação do GABA com o fenobarbital abre um canal de cloreto, resultando em concentrações intracelulares mais elevadas de cloretos e hiperpolarizando PMR. O fenobarbital também apresenta uma via por glutamato e por fluxo de cálcio através da membrana neuronal (BERENDT, 2004; BERGMAN et al., 2005).

2.4.2.4. FARMACOCOCINÉTICA

Absorção lenta pelo trato gastrointestinal em 70 a 90% da ingestão oral. 20 a 45% se ligam às proteínas. Início da ação em 20 a 60 minutos se administrado via oral, com pico em 1 a 6 horas e duração de 10 a 16 horas. Concentração máxima em 8 a 12 horas e pico de concentração no cérebro em 10 a 15 horas. Meia-vida prolongada: 2 a 6 dias. Metabolizado no fígado e excretado na urina. Alcalinização da urina ou aumento da velocidade de fluxo urinário aumenta substancialmente a velocidade de excreção do

fenobarbital livre. Pacientes com oligúria ou uremia podem acumular a droga. — Concentração plasmática de 10 a 40 µg/ml produz efeito anticonvulsivante na maioria dos pacientes. Concentrações acima de 50 µg/ml podem produzir coma e acima de 80 µg/ml é potencialmente fatal (BERGMAN et al., 2005).

Após duas horas de absorção o fenobarbital atinge sua concentração plasmática máxima em 4-8 horas (BERENDT, 2004; BERGMAN et al., 2005; PARENT, 2004). Para o equilíbrio dinâmico demorará de 7 a 18 dias. Inicia-se a sua eliminação pela urina entre 42 e 89 horas, diminuindo em até 24 a 30 horas, até ser eliminada por completo do organismo. Se usado concomitantemente com a digoxina pode causar neurotoxicidade. (BERENDT, 2004).

Se houver uma diminuição de 20% na concentração sérica é indicativo de controle ineficiente das convulsões. Devem ser monitorados os parâmetros hepáticos do animal em 45 dias e depois a cada 6 meses (BERENDT, 2004). Duas semanas depois da terapia pode ser observada em exames bioquímicos a elevação de (BERGMAN et al., 2005). Em cães hípidos ou que tenham hipotireoidismo que façam o uso constante de fenobarbital as concentrações séricas de tiroxina (T4) livre e total poderão ser baixas (BERENDT, 2004; BERGMAN et al., 2005).

2.4.3. FENITOÍNA

2.4.3.1. HISTÓRICO

Antigamente denominada de difenilidatoína, a fenitoína é um derivado da Hidatoína, possuem estruturas com anel de cinco membros. A fenitoína não é anticonvulsivante geral e não é usada em terapia de emergência nos envenenamentos por fármacos convulsivantes ou convulsões tetânicas (ANTUNES et al; 2014).

O uso da fenitoína declinou no controle da convulsão no cão por falta de eficácia, que poderia estar relacionado a disponibilidade diminuída e rápida depuração (ANTUNES et al; 2014).

2.4.3.2. MECANISMO DE AÇÃO E FARMACOCINÉTICA

A fenitoína é um anticonvulsivante de primeira geração, cujo mecanismo de ação passa pela ligação e inibição dos canais de sódio ativados por voltagem,

condicionando um aumento do período refratário, especialmente a nível do tecido neuronal e cardíaco, entre outros (MILLER et al; 2010).

Segundo Bergman et al., 2005 produziram efeito estabilizante nas junções sinápticas que comumente permitem que impulsos nervosos sejam prontamente transmitidos em limiares mais baixos. Consequentemente, o nível de excitabilidade sináptica que permite que os impulsos sejam transmitidos facilmente fica reduzido ou estabilizado. Existe ainda a possibilidade da fenitoína reduzir o movimento do cálcio através da membrana celular (ANTUNES et al; 2014).

Trata-se de um fármaco com uma farmacocinética não linear, devido à taxa variável de metabolização hepática, as interações farmacológicas e a biodisponibilidade variável nas diversas formulações, ainda mais irregular em recém-nascidos dado que apresenta uma taxa de eliminação diminuída na primeira semana de vida.(MILLER C.A., et al, 2010 e ANTUNES et al, 2014).

A fenitoína tem potente poder anti-convulsivo, mas em cães é difícil manter as concentrações terapêuticas o que limita sua eficácia, pode ser usada no tratamento status epilepticus na dose de 2 a 5mg/kg lentamente por via endovenosa (BERENDT, 2004).

Cerca de 90% liga-se as proteínas plasmáticas, pelo que na presença de hipoalbuminemia ou insuficiência renal ha aumento da fração livre com risco de toxicidade, nomeadamente ao nível do sistema nervoso central.(MILLER C.A., et al, 2010 e MIZRAHI et al; 2012). Apresenta um metabolismo dependente da dose, em que, a partir de determinada concentração, um pequeno aumento da dose pode causar saturação das enzimas que realizam o seu metabolismo (cinética zero), o que prolonga a semivida do fármaco, levando ao aparecimento de efeitos secundários originados pelas concentrações plasmáticas tóxicas.(MILLER et al; 2010 e ANTUNES et al; 2014)

A fenitoína pode inibir a ativação da fosforilação proteica pelo complexo cálcio-calmodulina. A fosforilação e a liberação de noradrenalina requerem calmodulina. A fenitoína ainda estabiliza neurônios hiperexcitáveis de forma que a convulsão não se desenvolva e sem causar depressão no SNC (BERGMAN et al., 2005).

3. JUSTIFICATIVAS

Existem evidencias claras de correlação entre intoxicação por anestésicos locais e padrões convulsivos específicos sendo escassa a padronização eletroencefalográfica dessas na Medicina Veterinária.

Outro fator a destacar como relevante para a pesquisa consiste na escassez de informações a respeito destes padrões convulsivos, tanto em cenário nacional quanto internacional em diversas espécies.

Como a lidocaína é um anestésico amplamente utilizado na Medicina Veterinária, há relatos de casos e estudos envolvendo sua eficácia, usos e complicações, incluindo casos de intoxicações, mas sem registro de análises eletroencefalográficas, comportamentais, perfil glicêmico e, quando se trata do controle das convulsões com usos de anticonvulsivantes, utilizam apenas diazepam e fenobarbital, sem análise comparativa entre essas drogas e outras como a Fenitoína.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Estabelecer os parâmetros comportamentais e encefalográficos da convulsão induzida pela dose tóxica de lidocaína e a resposta aos anticonvulsivantes em ratos, como forma de auxiliar as soluções em casos na clínica em Medicina Veterinária.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o padrão comportamental da convulsão provocada pela intoxicação por lidocaína.
- Analisar as características do traçado do eletroencefalográfico durante a manifestação convulsiva.
- Verificar a resposta da convulsão induzida por lidocaína aos anticonvulsivantes.
- Analisar os níveis glicêmicos antes e após as convulsões.

5. MATERIAL E MÉTODOS:

5.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo Experimental

5.2. AMBIENTE DA PESQUISA

O estudo foi realizado no laboratório de toxicologia e farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará localizada na Rua Augusto Corrêa, 1 - Guamá, Belém - PA, 66075-110, Bairro Guamá em Belém, Pará.

5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram utilizados 72 ratos albinos wistar adultos, pesando entre 200 a 290g, provenientes do Biotério central da UFPA e mantidos no Laboratório de Toxicologia e Farmacologia experimental, sob condições de livre acesso à água e alimentação, assim como temperatura ambiente constante e ciclo claro-escuro preestabelecido. Os ratos foram divididos inicialmente em cinco grupos de nove espécimes, sendo observados e avaliados os comportamentos (n=9), os animais serão observados durante 60 minutos após aplicação de 60mg/kg i.p, de acordo com padrão encontrado nas literaturas.

Para registros eletrofisiológicos, os animais foram divididos em três grupos: a) grupo controle basal (n=9); b) grupo lidocaína 60 mg/kg i.p. (n=9) e c) grupo pentilenotetrazol (PTZ) 60mg/kg i.p. (n=9). Para teste das drogas anticonvulsivantes foram utilizados diazepam (BDZ) 10 mg/kg i.p. (n=9); fenobarbital 10mg/kg i.p. (n=9) e fenitoina 10 mg/kg i.p. (n=9). Em sequência, no segundo grupo, foram analisadas as mesmas variáveis mediante intoxicação por lidocaína sendo observados por 60 minutos, avaliando-se os efeitos da intoxicação (n=9). Por último, o terceiro grupo, no qual as análises se deram em espécimes tratadas com benzodiazepínicos anteriormente à infusão da dose tóxica do anestésico local.

Para as análises de glicemia, foram utilizados 9 animais, sendo a primeira glicemia aferida antes da aplicação da lidocaína, representando o grupo controle; em seguida foi feita aplicação de lidocaína por via IP, e a cada hora foi medida a glicemia dos animais durante o período de 6 horas. Usou-se o método de aferição por fitas e leitor da marca Accu Check®, tendo os valores de referência de acordo com Mello et al; 2007.

A dose de lidocaína que causa intoxicação foi baseada nas análises metabólicas e em estudos envolvendo ratos e intoxicações por lidocaína. Considerou-se que os ratos possuem metabolismo muito acelerado, sendo que a dose anestésica para esta espécie é de 7 mg/kg (sem vasoconstritor) e de 10 mg/kg (com vaso constritor).

5.4. AS DROGAS

Para a realização do trabalho foram utilizadas as seguintes substâncias químicas: anestésico cloridrato de quetamina obtido do Laboratório Köing (Santana de Parnaíba, SP, Brasil), o cloridrato de xilazina obtido do laboratório Vallée (Montes Claros, MG, Brasil), o anestésico local lidocaína obtido pelo laboratório Hipolabor (Sabará, MG, Brasil), para implantes de eletrodo; solução fisiológica 0,9% (controle), agente convulsivo pentilenotetrazole (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA); compostos anticonvulsivantes fenobarbital (Aventis-Pharma, Ribeirão Preto, SP, Brasil); fenitoina e diazepam (União Química, Embu-Guaçu, SP, Brasil).

5.5. COLETA DE DADOS:

Na realização do presente estudo foram utilizados espécimes de ratos albinos wistar, adultos, advindos do biotério do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia da Universidade Federal do Pará.

5.5.1. DADOS COMPORAMENTAIS:

Os animais foram observados por 60 minutos subsequentes à aplicação da lidocaína, sendo avaliado o efeito comportamental obedecendo-se escalas de classificação em estágios preestabelecidos pela literatura nos quais os estágios são desmembrados atribuindo-se um valor para cada manifestação observada, estabelecendo-se correlações com a escala de convulsão.

5.5.2. DADOS ELETROCEFALOGRÁFICOS:

O registro dos dados eletroencefalográficos após administração da droga foi efetuado mediante implante e fixação de eletrodos por via cirúrgica. Para isto inicia-se um procedimento anestésico nos animais via intraperitoneal verificando-se, em seguida, o grau anestésico por meio do reflexo interdigital ou compressão da cauda. Caso o animal não apresente reação, será iniciada a tricotomia e fixação do crânio do animal.

Após a assepsia e anestesia, o animal foi posicionado em aparelho esterotático. Após a incisão da pele, foi exposta a superfície óssea do crânio seguindo-se a perfuração do crânio. Utilizou-se brocas odontológicas nas coordenadas esterotáticas de Bregma 0,96 mm, latero-lateral +/-1 mm, dorso ventral -2 mm em área do córtex motor do animal. Os eletrodos foram fixados ao crânio do animal seguindo da administração de antibiótico, sendo a realização da obtenção de dados uma semana após a implantação de eletrodos.

5.6. DADOS GLICÊMICOS

A primeira glicemia foi aferida em jejum, antes da aplicação da Lidocaina, representando o grupo controle. Após, foi feita a administração de lidocaína por via IP (60mg/kg), e a cada hora foi medida a glicemia dos animais durante o período de 6

horas. Os animais tiveram apenas dieta hídrica oito horas antes do experimento, além de jejum durante o experimento.

5.7. ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DE DADOS:

Os dados coletados no laboratório foram lançados em uma planilha no programa EXCEL, previamente elaborada. E em um segundo momento foram comparados aos resultados eletroencefalográficos e comportamentais com padrões pré-determinados, a saber: imobilidade; eriçamento de vibrissas; tonia dos membros anteriores; embandeiramento de cauda; incoordenação. Perda do reflexo postural; convulsão tônico-clônica e opistótono de cabeça.

Posteriormente os dados eletroencefalográficos foram apresentados em estatística descritiva (ANOVA) um critério que será seguido de teste Tukey para detectar as diferenças. Os valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos via Bioestat®.

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISE DO PADRÃO COMPORTAMENTAL DA CONVULSÃO PROVOCADA PELA INTOXICAÇÃO POR LIDOCAÍNA

Fizeram parte deste estudo nove animais, divididos em três grupos com três animais cada. Após os procedimentos de preparo do experimento e aplicação da lidocaína na dose de 60mg/kg, os animais foram observados por 60 minutos subsequentes. Foram avaliados os efeitos comportamentais, obedecendo-se escalas de classificação em estágios preestabelecidos pela literatura nos quais os estágios são desmembrados, atribuindo-se um valor para cada manifestação observada, estabelecendo-se correlações com a escala de convulsão. Os dados estão na Tabela 1.0.

Comportamento	Tempo em segundos
1.Imobilidade	99,71 ± 40,40
2.Eriçamento de Vibrissias	101,7 ± 39,30
3. Tonia dos membros anteriores	143,9 ± 85,75
4.Embandeiramento de cauda	232 ± 159,2
5.Incoordenação	232,9 ± 86,59
6.Perda do reflexo de postura	511,1 ± 205,5
7.Convulsão tônico-clônica	544,4 ± 127,5
8.Opistotono com a cabeça	919,4 ± 154,5

Tabela.1.0 - Caracterização comportamental de ratos Wistar do quadro convulsivo provocado pela intoxicação por anestésico local (lidocaína 60mg/kg) de acordo com a ordem do aparecimento do comportamento.

A avaliação comportamental da administração da lidocaína revelou a ação tóxica da droga, na hiperdosagem, conforme metodologia. Foram observados oito padrões comportamentais com períodos de latência próprios. As características comportamentais, por ordem de aparecimento foram: imobilidade, eriçamento de vibrissas, tonia de membros anteriores, embandeiramento de cauda, incoordenação, perda do reflexo de postura, convulsão tônico-clônica e opistótono de cabeça.

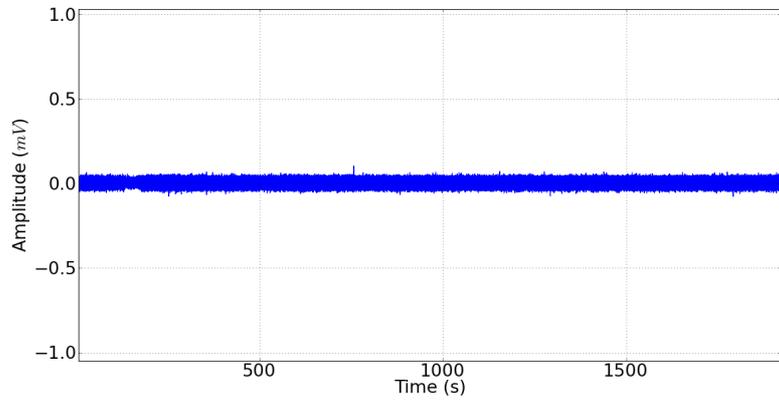
6.2. RESULTADOS DAS ANÁLISES ELETROFISIOLÓGICAS

6.2.1. – GRUPOS CONTROLE, PENTILENOTETRAZOL E LIDOCAÍNA

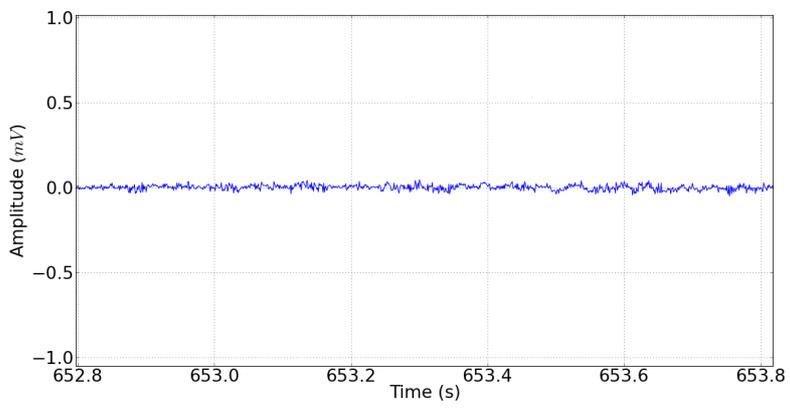
Para as avaliações eletrofisiológicas (eletroencefalograma – EEG), utilizaram-se três grupos para cada teste, tendo nove animais cada, perfazendo 27 espécimes, divididos em: a) grupo controle; b) grupo pentilenotetrazol e c) lidocaína.

O ECG controle apresenta como característica amplitude baixa, tendo como referência amplitudes abaixo de 0,1 mV, gerando o espectograma correspondente, onde a maior concentração de energia está abaixo de 10 Hz (figura 1A). As potências correspondentes durante os registros obtiveram média de $0,5008 \pm 0,2259 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ (Figura 1 B).

A



B



C

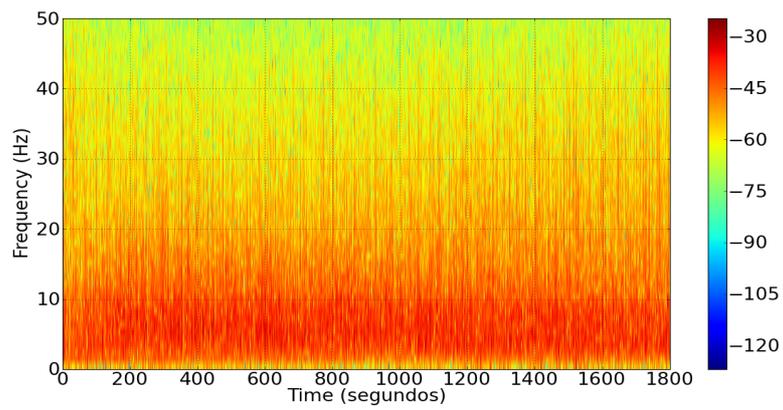
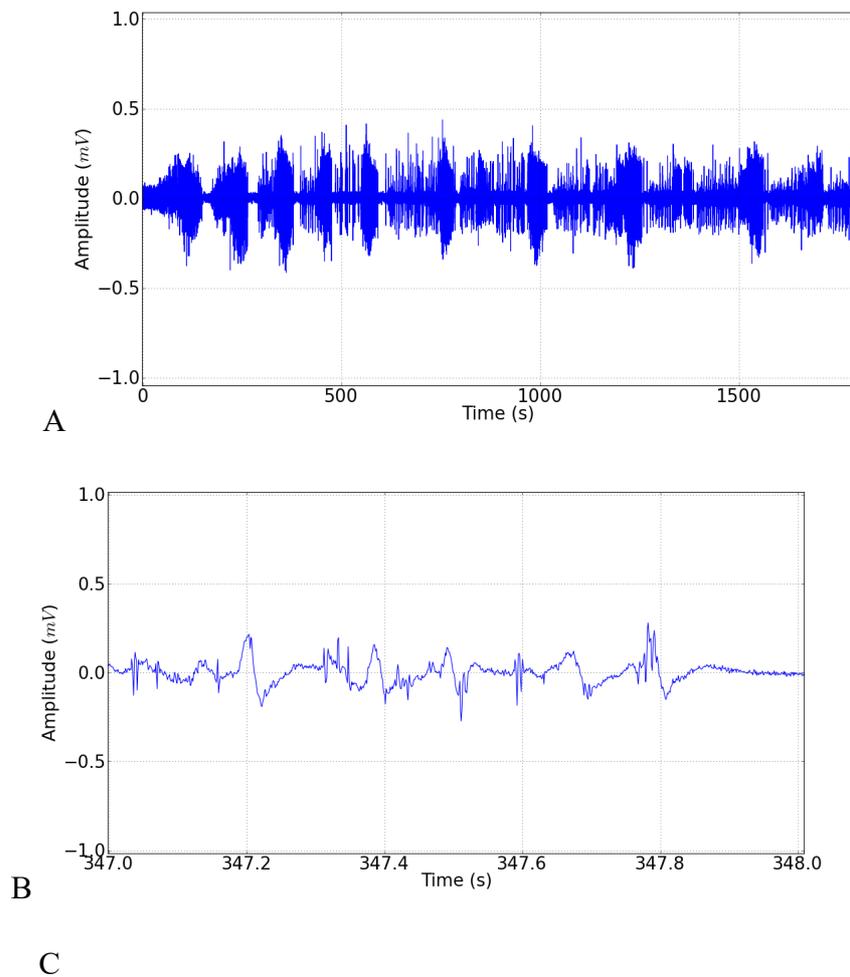


Figura 1 (A, B e C). Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos e espectrograma do grupo controle, em estado basal do cérebro do rato Wistar (após 30 minutos).

O grupo tratado com PTZ pode ser observado modificações no traçado eletroencefalográfico, a presença de disparos que apresentam amplitudes acima de 0,3 mV (Figura 1 B). Após a aplicação do PTZ as convulsões provocadas elevam a potência no registro com média $7,123 \pm 1,724 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$, que demonstra diferença estatística significativa em relação ao registro controle (Figura 2 B).



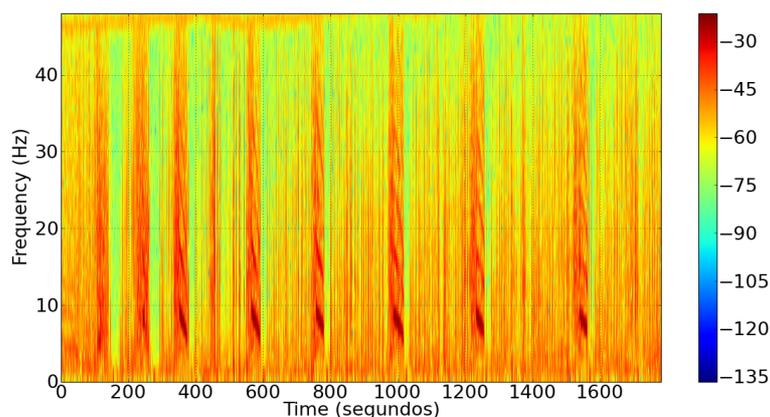


Figura 2 (A, B e C). Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos e espectrograma do grupo pentilenotetrazol (após 30 minutos).

O grupo que recebeu lidocaína apresentaram traçados com variações de amplitude que caracterizou quadro convulsivo (Figura 3 C), o grupo apresentou média de potência de $4,248 \pm 09812 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$ o que demonstrou diferença estatística para o grupo controle e PTZ (Figura. 2 B).

No gráfico de distribuição de frequência espectral pode ser observado que as amplitudes são aumentadas pela aplicação do PTZ e da lidocaína, porém nas frequências 34 a 44 Hz não ocorrem diferença entre as amplitudes das drogas, e a partir da frequências 45 a 50 a lidocaína aumenta mais a amplitude (figura 2 A)

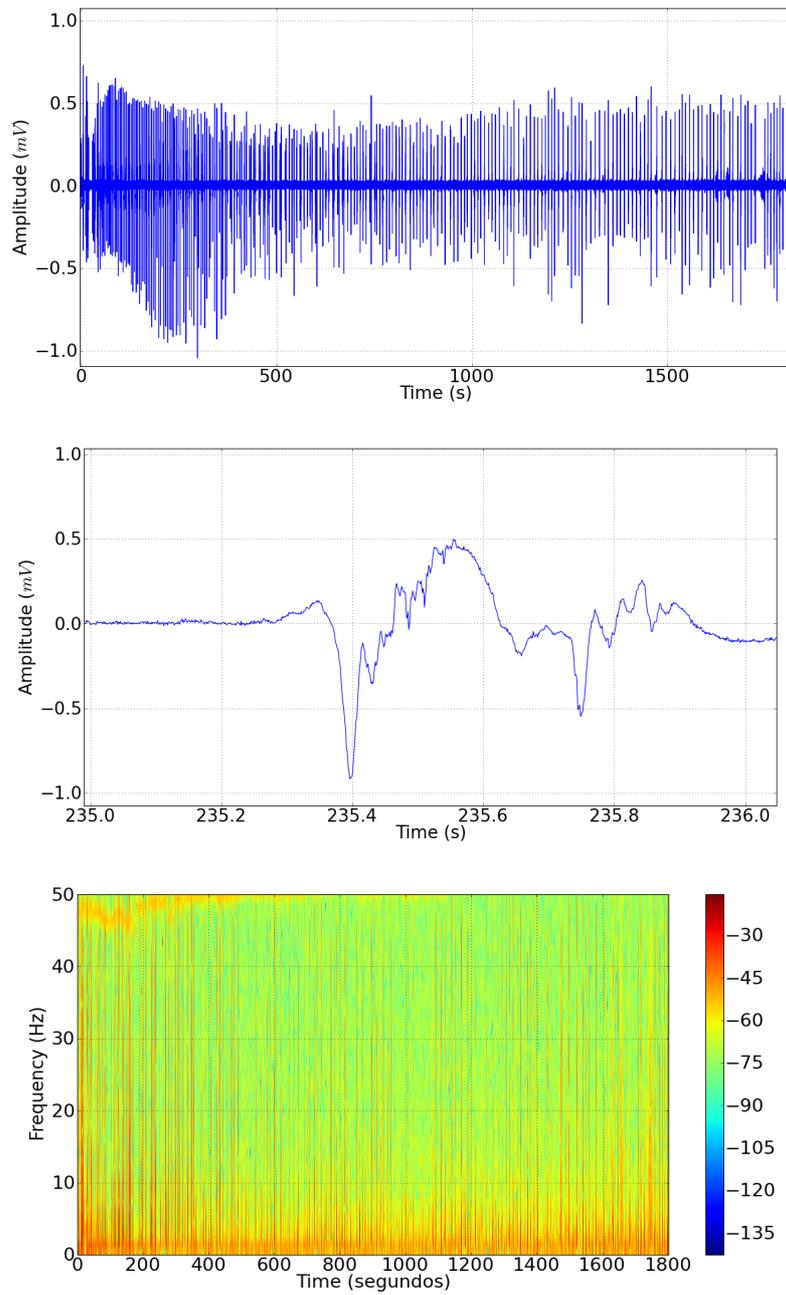


Figura 3 (A, B e C). Demonstrativos dos traçados eletroencefalográficos e espectrograma obtidos após administração de lidocaína (após 30 minutos).

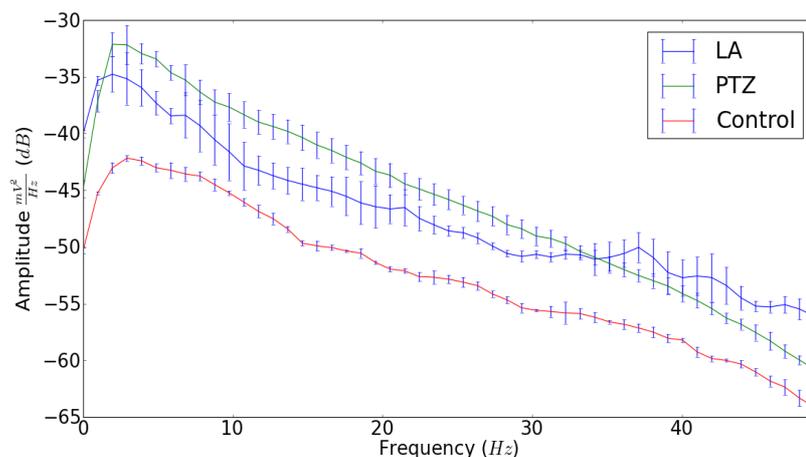


Figura 4 - Gráfico de distribuição de potência espectral indicando as amplitudes para as frequências.

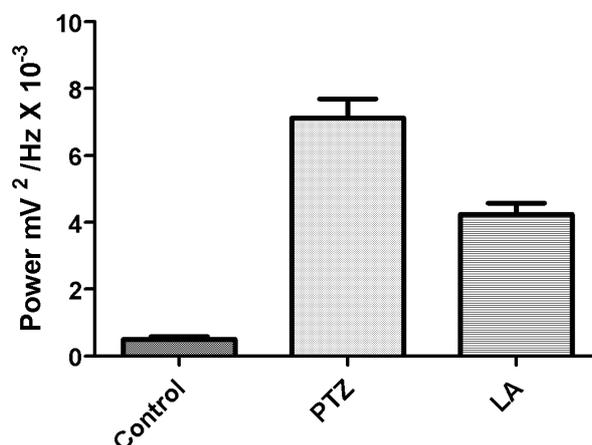
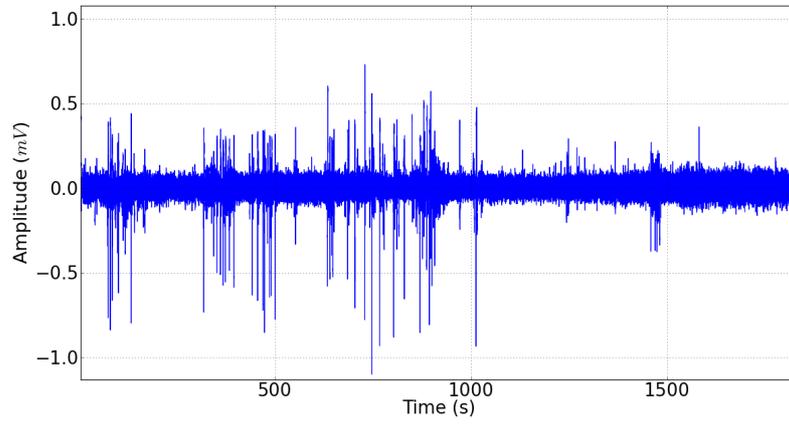


Figura 5 – Gráfico indica a potência linear observada durante o registro do eletroencefalograma após aplicação das referidas drogas e controle

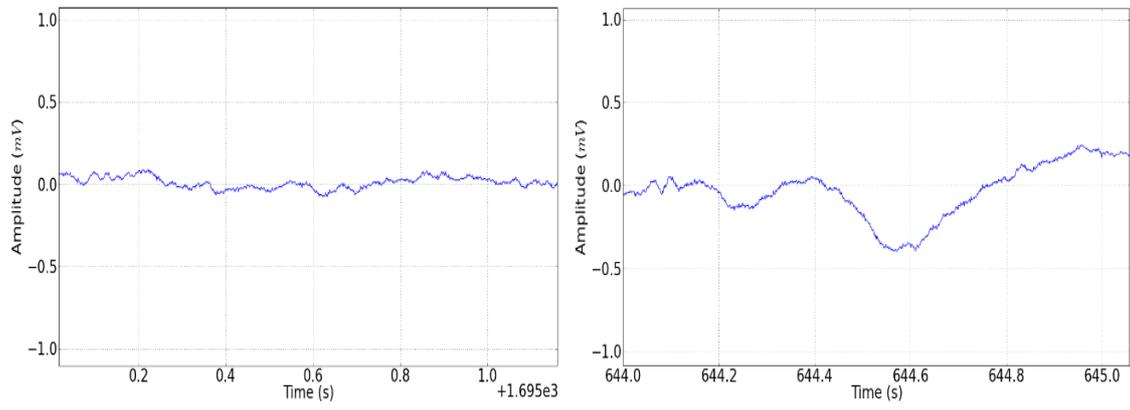
6.2.2 – GRUPOS DIAZEPAM, FENOBARBITAL E FENITOÍNA

Para avaliação das drogas anticonvulsivantes foram utilizados diazepam (BDZ) 10 mg/kg i.p. (n=9); fenobarbital (PBT) 10mg/kg i.p. (n=9) e fenitoina (PHT) 10 mg/kg i.p. (n=9). Foram analisadas as mesmas variáveis mediante intoxicação por lidocaína sendo observados por 60 minutos avaliando-se os efeitos da intoxicação(n=9) e os efeitos de cada anticonvulsivante no controle dos sinais de intoxicação no SNC.

A



B



C

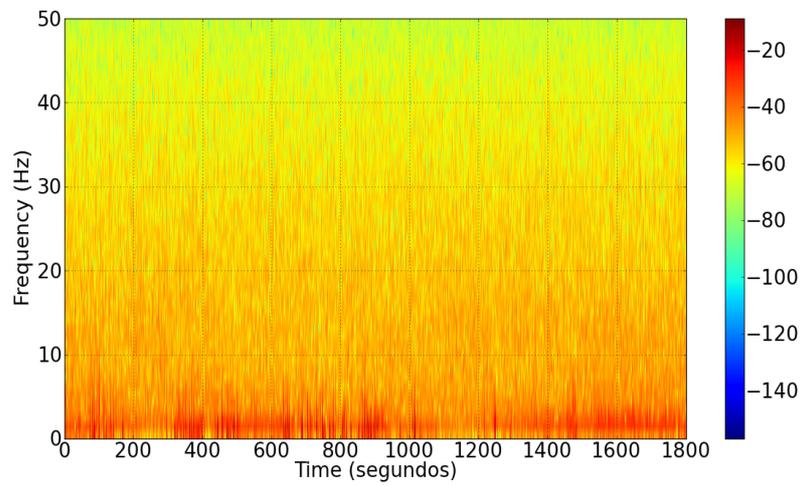
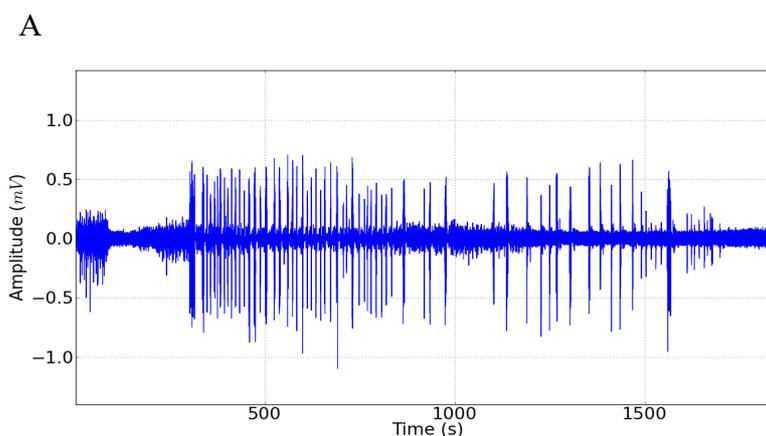
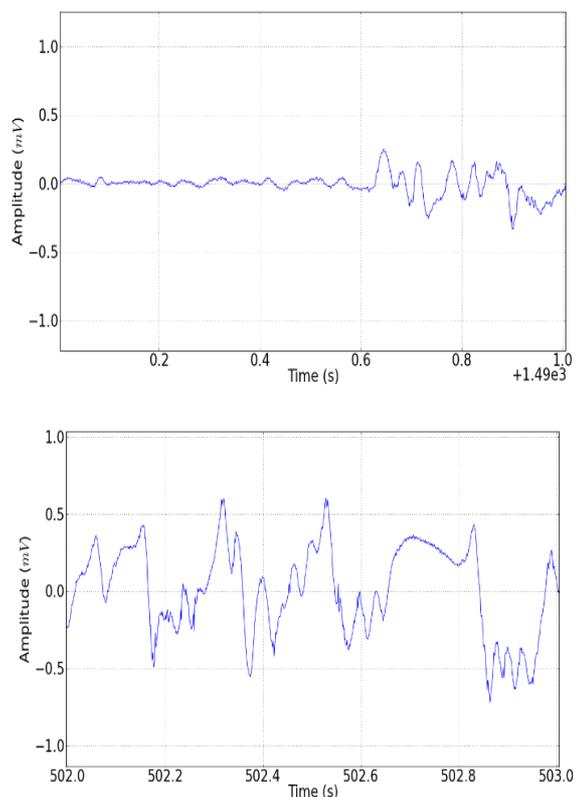


Figura 6 (A, B e C). - Demonstrativos dos traçados eletrocorticográficos observados após utilização de diazepam (BDZ) no controle das convulsões causadas pela intoxicação por lidocaína.

Após a utilização de diazepam (10 mg/kg i.p.) para o controle das convulsões, de acordo com os registros (Figura 6 A), ocorre diminuição da atividade de forma mais intensa após 15 minutos da aplicação. A variação de amplitude no traçado nos primeiros 15 minutos foi de 0,5mV. A partir da segunda metade do tempo de 30 minutos de registro, foi observado que a amplitude diminui para 0,1 mV com poucas variações de amplitude. Isto demonstra que o tempo de contato com a droga é um fator importante para o controle dos disparos no cérebro, sendo a via escolhida por este estudo uma das mais indicadas pela rapidez de acesso, absorção e tempo de contato com a droga até o início dos efeitos anticonvulsivantes. Em relação à média de potência dos registros, o diazepam apresentou $1,321 \pm 0,3964 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$, mantendo diferença estatística para o grupo controle $0,5008 \pm 0,2259 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$ e grupo que recebeu a lidocaína ($4,248 \pm 0,9812 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$) (Figura 7).



B



C

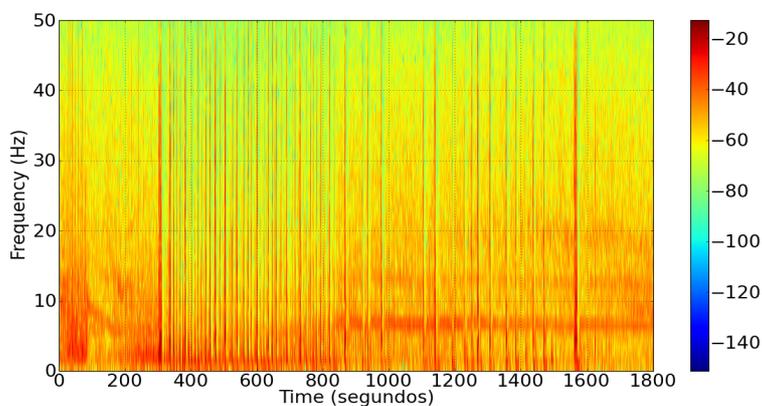
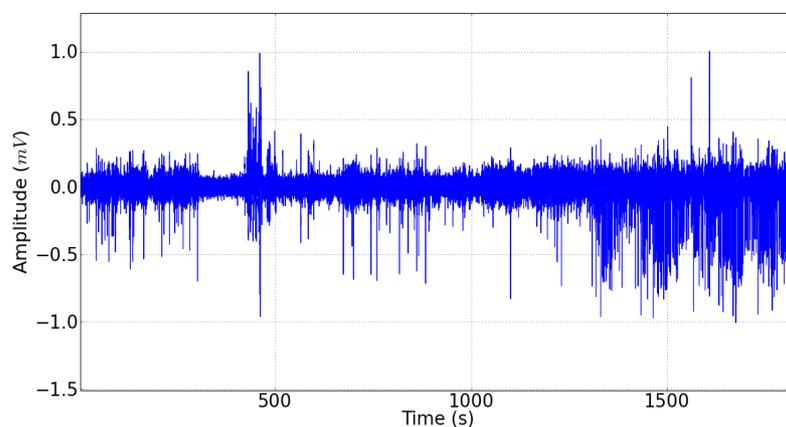


Figura 8 (A, B e C). - Demonstrativos dos traçados electrocorticográficos observados após utilização de fenobarbital (PBT) no controle das convulsões causadas pela intoxicação por Lidocaína.

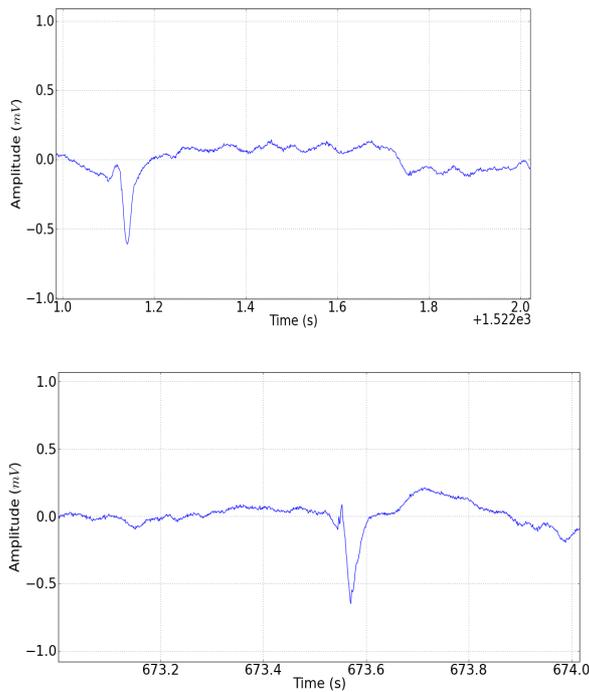
A utilização de 10 mg/kg i.p. de Fenobarbital não controlou de forma adequada a presença de disparos no traçado electroencefalográficos. Durante o traçado podem ser observados, nos primeiros 15 minutos, disparos de amplitude 0,5 mV. Esse padrão de disparo de alta amplitude é mantido na segunda do tempo do traçado, porém os

intervalos entre o aparecimento de disparos aumentam , diminuindo a frequência de repetição do fenômeno (Fig. 8 B).

Em relação a potência observada durante o registro foi observado uma média de $2,705 \pm 0,4342 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$ mantendo diferenças estatística para o grupo controle, lidocaína e diazepam (Figura.7).



B



C

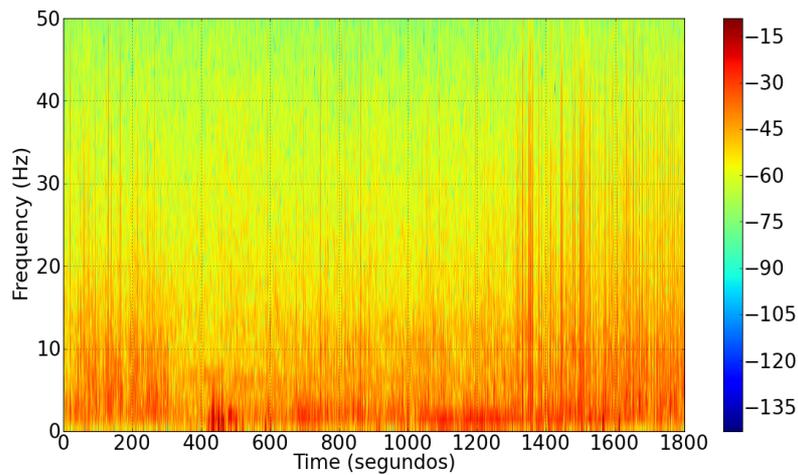


Figura 9 (A, B e C). - Demonstrativos dos traçados eletrocorticográficos observados após utilização de Fenitoína (PHT) no controle das convulsões causadas pela intoxicação por Lidocaína.

A droga que teve menor atividade no controle de disparos no traçado eletroencefalográfico foi a Fenitoína (10 mg/kg i.p.). A amplitude e intensidade de disparos são mantidas durante o registro, comprovando menor eficiência durante o tratamento (fig 9 C). A potência do registro foi de $3,516 \pm 0,5301 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ não apresentou diferença estatística para o grupo lidocaína (fig 7).

6.3. – RESULTADO DA ANÁLISE DAS FORÇAS CEREBRAIS

A decomposição espectral no estado basal demonstrou uma concentração de potência nas frequências mais baixas, com maior atividade nas oscilações Theta. As potências dominantes no experimento para o registro basal, foram registadas da seguinte forma: Theta>Delta=Alpha> Beta= Gamma (Figura 10 A).

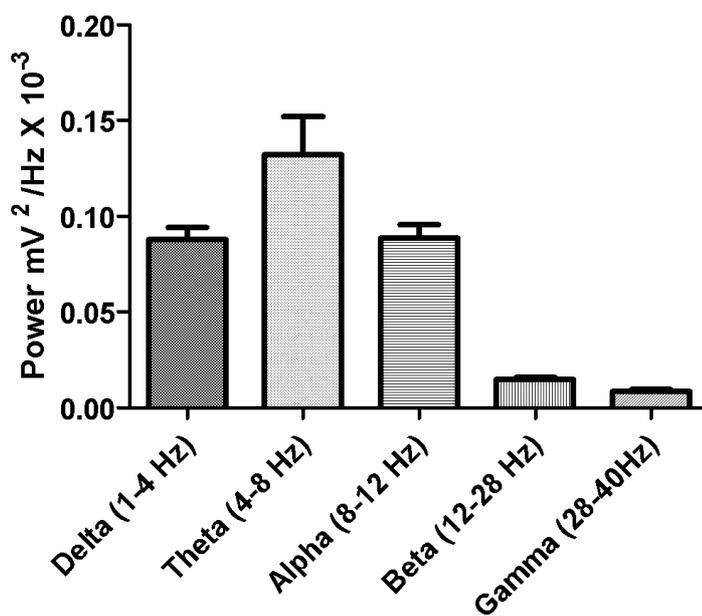


Figura 10 A - Gráfico demonstra a prevalência das oscilações cerebrais no grupo controle (A).

Quando comparamos do domínio das oscilações cerebrais durante a convulsão induzida por PTZ, a principal oscilação que aumenta é beta seguida de delta e theta. Obedecendo a ordem de dominancia de amplitude : Beta>Delta= theta> Alpha > Gamma (Figura 10 B).

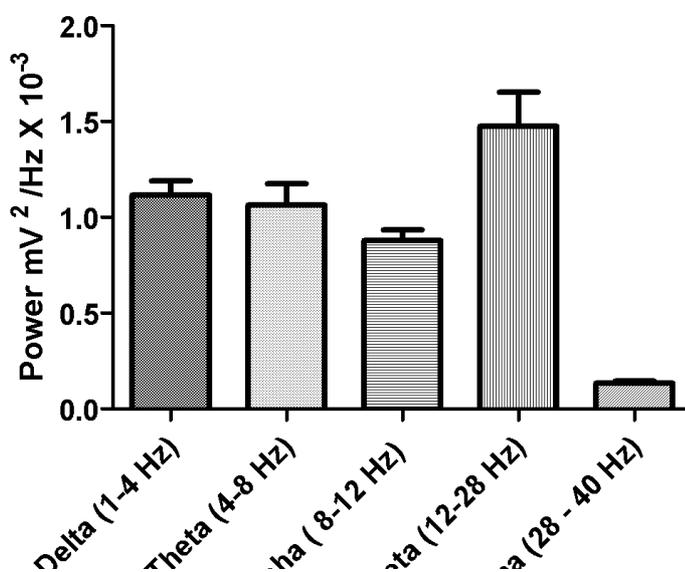


Figura 10 B - Gráfico demonstra a prevalência das oscilações cerebrais no grupo tratado com 60 mg/kg i.p. PTZ.

Amplitudes em frequências de até 50 Hz aumentaram durante a crise induzida por lidocaína. Durante o quadro convulsivo a lidocaína provocou aumento nas oscilações mais intensas na banda Beta que atingiu proporcionalmente maior elevação quando comparado ao estado basal.. Curiosamente, durante a decomposição do as oscilações a preponderância foi de theta com maiores amplitudes entre as outras frequências, como segue:Theta>Delta> Beta>Alpha > Gamma (Figura 10 C).

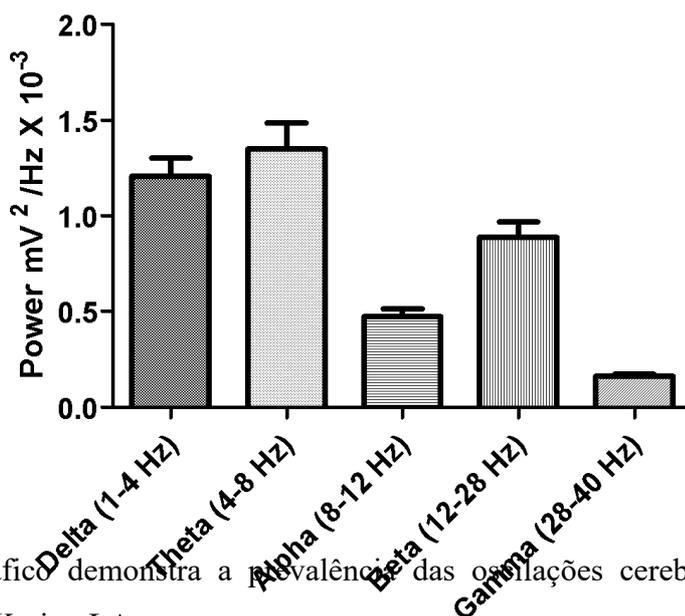


Figura 10 C - Gráfico demonstra a prevalência das oscilações cerebrais no grupo Tratado com 60 mg/Kg i.p. LA.

6.4. – RESULTADOS DA ANÁLISE GLICÊMICA

O monitoramento glicêmico dos animais após o quadro de intoxicação pela lidocaína demonstrou diferença estatística em relação ao grupo controle durante o

período de seis horas de observação. Durante as primeiras cinco horas de monitoramento a glicemia foi mantida elevada. A partir da sexta hora ocorre diminuição das médias glicêmicas ($115,3 \pm 6,083$ mg/dL), sendo estatisticamente diferente de T2 ($138,6 \pm 18,59$ mg/dL), T3 ($141,7 \pm 15,68$ mg/dL), T4 ($146,4 \pm 8,472$ mg/dL) e T5 ($135,3 \pm 13,46$ mg/dL), conforme Figura 11.

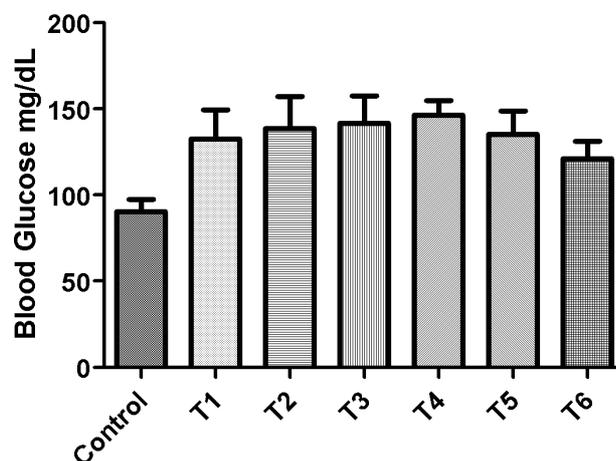


Figura 11 - Gráfico demonstra o monitoramento da glicemia dos animais após aplicação de Lidocaína em dose tóxica por um período de seis horas. $P < 0,05$ ($n=9$).

Com relação à análise glicêmica, observou-se alterações significativas da glicose aferidas no sangue, durante os períodos de convulsão, bem como no pós *status epilepticus*. Considerando que a análise dos comportamentos e do EEG foram feitas no tempo máximo de até 25 minutos e as análises glicêmicas avançaram até a sexta hora, mantendo-se altas em referência a aferição basal. A glicemia manteve-se elevada nas cinco primeiras horas, tendo como média o valor de $135,4$ mg/dL, comparando-se com glicemia normal dos animais que é 90 a 109 mg/dL.

7 - DISCUSSÃO

Teixeira e Pádua, 2014 avaliaram marcadores de estresse em cavalos Puro Sangue Inglês (PSI) de corrida, e a glicemia foi um dos fatores. De acordo com as análises, as variações das glicemias foram significativamente maior no momento pós-corrida, com taxa inicial de $92,64$ mg/dL (cinco horas antes da corrida) e final de $107,88$ mg/dL (no retorno ao *Paddock*). O cavalo PSI é uma raça naturalmente mais indócil e mais vulnerável aos efeitos do estresse, por ter temperamento mais sanguíneo.

Em um estudo experimental que avaliou os efeitos hemodinâmicos das intoxicações agudas por bupivacaína, levobupivacaína e misturas com excessos enantiomérico de 50% em suínos, Udelsmann et al, (2007), trabalharam com a justificativa de que a bupivacaína é a droga anestésica mais segura para bloqueios locorreionais em relação a qualidade do efeito e duração. De fato, neste estudo, a levobupivacaína e a mistura enantiomérica causaram os maiores efeitos hemodinâmicos em casos de intoxicações, sendo a mistura a mais evidente nas alterações. Udelsmann et al, 2007 relataram que esses efeitos foram contrários nos estudos descritos em intoxicações em humanos.

Esta pesquisa avaliou somente a variante glicose em referência ao estudo hemodinâmico, e assim apresentou variações consideradas importantes, mesmo seis horas após o controle das convulsões. Se avaliarmos que, tanto os ratos como os suínos são animais bem susceptíveis aos estresse, podemos ter correlações entre esta pesquisa e o estudo de Udelsmann et al, 2007.

Kurt et al, 2000 em estudo com ratos intoxicados por lidocaína mas tratados previamente com L-arginina, N-nitro-L-arginina-methyl Ester (L-NAME) e Oxido Nítrico (NO), detectaram que tanto o diazepam, quanto a L-arginina reduziram a incidência de convulsões nos ratos tratados. Em contraste, os animais intoxicados e tratados com L-NAME e NO induziram significativamente as convulsões nos grupos estudados.

De acordo com Çelik et al, 2008, descreveram que o uso de 2,5mg/kg já foi possível provocar intoxicação, sinalizada por convulsões, que persistiram por 10 a 15 minutos, bem como cianose labial, palidez facial, aumento da salivação, dispneia e redução de tônus.

Em estudo para avaliar as lesões em células nervosas mielinizadas e não mielinizadas de ratos após serem intoxicados por misturas de lidocaína, ropivacaína e bupivacaína aplicados intratecalmente, Zaoh et al, (2014) detectaram que a ropivacaína associada a lidocaína, na concentração de 1,5% + 5%, respectivamente, causam lesões significativas nas células do SNC. A mistura lidocaína + bupivacaína na proporção de 1:1 demonstrou ser segura quanto a provocar lesão celular. Zaoh et al, (2014) relataram que o fator de crescimento das células nervosas demonstrou proteger as células das apoptoses que ocorrem em casos de intoxicações severas, neste caso, por anestésicos locais com base amídica.

Considerando que as concentrações mais comuns de lidocaína e as mais utilizadas são em torno de 2%, vemos que o uso sem os cuidados necessários e observando as características de cada espécie, bem como tempo de exposição e outras referências, há grande probabilidade de ocorrer intoxicação e seus sinais clínicos.

Wadlund, (2017) relata que a intoxicação por anestésicos locais são raras, quando se têm o cuidado com as dosagens e a monitoração do paciente. Descreveu que os sinais clínicos de intoxicação por anestésicos com base amida são perceptíveis logo após a aplicação, mas mais intensos após os primeiros cinco minutos, como gosto metálico na boca, tonturas, sonolência, desorientação, distúrbios áudio visuais, sendo divididos em cinco categorias: SNC, cardiovascular, hematológica, alérgica e resposta tecidual local. Considera-se que o sistema mais sensível é SNC e depois o cardiovascular, justificando os sintomas mais perceptíveis em casos de intoxicação.

Ainda de acordo com Wadlund, 2017, tanto no tratamento quanto na prevenção de intoxicações por anestésicos locais, devem-se priorizar os itens a seguir: tipo de anestésico; concentração; total da administração; via de administração; tempo de administração; numero do lote, validade e data de fabricação; resposta do paciente e outras reações adversas ocorridas.

Neste estudo utilizou-se a via intraperitoneal, que permite o contato com a droga mais intenso, rápido e maior tempo de exposição à lidocaína, demonstrando os primeiros sinais de intoxicação logo aos 99 segundos após administração.

Erbesler et al, (2014), estudaram um caso de intoxicação com uso de 20ml de lidocaína a 1% e 20ml de prilocaína 1% para cirurgia de Síndrome do Carpo. Respeitados todos os protocolos de centro cirúrgico, após 10 minutos, o paciente relatou dormência lingual, irritabilidade, inquietação, agitação, dificuldade na fala e redução na sensibilidade nas pernas. Relata ainda que 98% dos órgãos reagem contra uma intoxicação a anestésicos locais, sendo as do grupo amida as mais comuns, justamente por sua segurança no uso. Descreve que os sinais dependem de vários fatores, mas principalmente do paciente e da dose e que os sinais iniciam por excitabilidade, terminando em depressão, inclusive respiratória e cardíaca, o que normalmente leva ao óbito.

O estudo de Erbesler et al, (2014) nos remete diretamente aos sinais observados nesta pesquisa. Os sinais clínicos iniciam por excitabilidade, são dose dependentes e cursam para a depressão cardio-respiratória.

Considerando que a lidocaína é tóxica para carneiros recém-nascidos, Venkatachalam et al, (2018) estudaram a determinação do limiar convulsivo no plasma sanguíneo sob a dose de lidocaína em cirurgia de descorna cosmética na espécie ovina. Observaram que os animais toleraram bem até 7 mg/kg de Lidocaína, mesmo com uso em bloqueio regional. Dose acima de 13,5 mg/kg já demonstrou que os primeiros sinais convulsivos já se iniciavam. Determinaram que 0,5 mL por local de aplicação, usando Lidocaína 1% era uma dose segura para ser usada em carneiros recém-nascidos, para bloqueios regionais.

Essas variações de doses de acordo com espécies e idades, bem como a condição de cada animal são de fundamental importância para o uso correto dos anestésicos locais. Ao compararmos este estudo à pesquisa realizada por Venkatachalam et al,(2018), observamos que, mesmo que a anestesia seja regional, o dobro da dose recomendada já causa os primeiros sinais de intoxicações.

Em um estudo com detecção termográfica em ratos intoxicados por ropivacaína intraperitoneal, Carstens et al, (2016) obtiveram imagens térmicas nos momentos basais, que se caracterizou por fluxo crânio-caudal. Observaram-se também as reações térmicas antes dos sinais clínicos de intoxicação, caracterizando hiperradiação que traduziram perturbações neurofisiológicas do SNC, bem como as taxas de transferências de calor que foram significativamente diferentes entre o estado basal e intoxicado. Detectaram que a temperatura máxima, média e taxa de transferência de calor foram significativas e se concordam com o valor preditivo sistêmico.

Se considerarmos que os aumentos de temperaturas detectados na pesquisa de Carstens et al, 2016 via termografia, os aumentos de circulação sanguíneas e excitabilidades podem ser comparados a este estudo, pois de acordo com a análise pelos comportamentos e pelo EEG, temos os sinais clínicos desses aumentos de temperaturas, bem como pelo sentido das irradiações de calor citadas por Carstens et al, (2016), que é crânio-caudal. Isto confirma que os órgãos mais sensíveis as intoxicações são o cérebro (excitabilidade) e o coração (aumento da perfusão sanguínea), confirmando os aumentos da temperaturas corpóreas.

Leshmann et al, 2017 estudaram EEG em bovinos durante cirurgia de castração. Detectaram que as mudanças no EEG indicam respostas nociceptivas em ambos os protocolos utilizados no referido estudo, sendo que o grupo que foi tratado previamente com lidocaína e meloxicam tiveram essas respostas atenuadas.

Em um estudo com cães, pesquisou-se os efeitos que diferentes concentrações de lidocaína, que é potencialmente capaz de provocar lesões no tecido nervoso, administradas via subaracnoidea. A análise detectou que concentrações acima de 7,5% de lidocaína determinaram alterações histológicas sobre a medula espinhal, mas não nas células das meninges, no referido estudo (PIRES et al; 2006).

A síndrome da cauda equina foi descrita após a administração subaracnoidea de grandes volumes de lidocaína a 2% que deveriam ser administrados no espaço subaracnoideo (DRASNER et al, 1997). Isso ocorre porque a margem de segurança entre o efeito terapêutico da lidocaína e seu efeito tóxico é muito pequena, de acordo com Drasner et al; 1997. O mesmo ocorreu nesta pesquisa, haja vista que, a via de administração é muito importante para os riscos de intoxicação. Em nosso estudo usamos a via intraperitoneal e Drasner et al, (1997) usaram a subaracnoidea, vias que disponibilizam muito contato do SNC com a droga e de modo rápido.

Diaz et al, (2012) relataram uso de emulsão lipídica com o objetivo de reduzir o quadro de intoxicação por anestésicos locais. Os sinais de intoxicação já estavam avançados no momento da administração da referida emulsão, mas obtiveram rápido retorno da paciente ao estado clínico normal. De acordo ainda com os autores, a resposta depende da lipossolubilidade do anestésico usado.

Taylor et al, (2010), infundiram emulsão lipídica em gato castrado que estava intoxicado por lidocaína, aproximadamente 140mg via SC, perfazendo 20mg/kg (dose máxima para esta espécie é de 7mg/kg). O animal já apresentava sinais de intoxicação avançados, como letargia, dispneia, pulso fraco, severa hipotensão e edema pulmonar. O animal foi assistido conforme o protocolo para este tipo de intoxicação (ventilação, hidratação) e 20% de emulsão lipídica IV. Após 30 minutos, o animal já não apresentava mais os sinais clínicos de intoxicação por lidocaína, bem como respondia bem aos estímulos ambientais. Neste estudo, constatou-se que a infusão rápida de emulsão lipídica IV é uma importante técnica terapêutica para casos de intoxicação por anestésicos locais.

A referida emulsão lipídica trata-se de uma mistura de óleos de Cártamo (5%) (*Carthamus tinctorius*), também conhecido como Açafrão-bastardo ou Açafrão-bravo, óleo de soja (5%), 1,2% de fosfato, 2,5% de glicerina e água. A emulsão é muito usada para nutrir pacientes que requerem alimentação por longos períodos, por ser fonte calórica de pronto e fácil uso parenteral, de acordo com Taylor et al, 2010 e Diaz et al, (2012).

Wang et al, 2016, analisaram o efeito da dexmedetomidina no tratamento prévio à intoxicação por lidocaína e verificaram que foi positivo o efeito da droga após análise do líquido cérebro-espinhal dos coelhos envolvidos no estudo. A análise detectou níveis de aminoácidos abaixo dos níveis dos animais pertencentes ao grupo não tratado previamente com dexmedetomidina.

Em relação aos controles das convulsões em casos de intoxicações por anestésicos locais, no presente estudo, o Diazepam (10 mg/kg i.p.) controlou as convulsões de forma mais eficaz, de acordo com os registros (fig. 6 A), diminuindo a atividade de forma mais intensa após 15 minutos da aplicação. A variação de amplitude no traçado nos primeiros 15 minutos foi de 0,5mV. A partir de 30 minutos de registro, observou-se que a amplitude diminuiu para 0,1 mV com poucas variações de amplitude. Isto indica que o tempo de contato com a droga é um primordial para o controle dos disparos no cérebro, bem como a via de administração.

Em relação à média de potência dos registros, o Diazepam apresentou $1,321 \pm 0,3964 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$, mantendo diferença estatística para o grupo controle $0,5008 \pm 0,2259 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$ e do grupo que recebeu a lidocaína ($4,248 \pm 0,9812 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$).

Haut et al, (2016), descreveram que o Diazepam administrados pelas vias oral, intramuscular e intranasal, são as mais eficazes e mais rápidas em obter o controle das convulsões, comparando-se com as vias intravenosa e intrarretal, justificadas pelas dificuldades da punção venosa no momento das convulsões.

De acordo com a figura 8 (A, B e C), tem-se a análise da eficiência do controle das convulsões pelo fenobarbital (10 mg/kg i.p.), que não controlou de forma adequada a presença de disparos no traçado eletroencefalográficos. Durante o traçado podem ser observados, nos primeiros 15 minutos, disparos de amplitude 0,5 mV. Esse padrão de disparo de alta amplitude é mantido na segunda etapa do tempo (30 minutos) do traçado, porém os intervalos entre o aparecimento de disparos aumentam, diminuindo a frequência de repetição do fenômeno (Figura 8 B).

Em relação a potência observada durante o registro foi observado uma média de $2,705 \pm 0,4342 \text{ mV}^2/\text{ Hz} \times 10^{-3}$ mantendo diferenças estatística para o grupo controle, Lidocaína e Diazepam (Figura.7).

O protocolo de controle das convulsões com menor atividade no controle de disparos no traçado eletroencefalográfico foi a Fenitoína (10 mg/kg i.p.). A amplitude e intensidade de disparos são mantidas durante o registro, comprovando menor eficiência

durante o tratamento (Figura 9 C). A potência do registro foi de $3,516 \pm 0,5301 \text{ mV}^2/\text{Hz} \times 10^{-3}$ não apresentou diferença estatística para o grupo lidocaína ((Figura 7).

Diferentemente deste estudo, a fenitoína foi utilizada com sucesso num atendimento a uma cadela intoxicada por atropina, refratária ao Diazepam. Andrade, et al, 2013 relataram um caso utilizando fenitoína sódica em 5% como método para controlar convulsões em cadela com sinais de intoxicações atropínica, refratária ao controle por diazepam, como tratamento de rotina para casos deste tipo, além do uso de neostigmina, como antídoto à atropina. Após a administração intravenosa, durante três horas, o animal retornou a consciência sem apresentar convulsões, apenas com sonolência e um pouco de ataxia, sem sinais de cunho neurológico em exames clínicos, hemodinâmicos e de imagens.

Conforme uma revisão feita por Yacubian, (2017), todos os fármacos antiepiléticos causam efeitos adversos, seja pelo tempo de uso ou por idiosincrasias. Relata que o ajuste da dose deve ser feita sempre que aparecem os efeitos adversos, seja sonolência, desequilíbrio, reações cutâneas ou mesmo desordens do tecido conectivo, com o objetivo de evitar maiores problemas, prolongar a vida do paciente, dar conforto mínimo e segurança sobre os sinais clínicos da epilepsia.

8. CONCLUSÃO

Este estudo revelou resultados esperados dentro do padrão clínico para intoxicações que comprometem o SNC, porém pouco relatados, apesar do amplo uso da lidocaína na Medicina Veterinária, tanto em clínica, quanto em cirurgias, analisados sob os pontos de vistas comportamental e eletroencefalográfico.

Na avaliação comportamental após a administração da lidocaína (60mg/kg) revelou todos os sinais clínicos da ação tóxica da droga, de acordo com a metodologia. Os oito padrões comportamentais considerados neste estudo foram muito bem observados, com períodos de latência próprios, e por ordem de aparecimento, foram: imobilidade, eriçamento de vibrissas, tonia de membros anteriores, embandeiramento de cauda, incoordenação, perda do reflexo de postura, convulsão tônico-clônica e opistótono de cabeça.

Com relação à análise glicêmica, observamos que houve alterações significativas da glicose aferidas no sangue, durante os períodos de convulsão, bem como no pós *status epilepticus*. Considerando que a análise dos comportamentos e do EEG foram feitas no tempo máximo de até 25 minutos e as análises glicêmicas avançaram até a sexta hora, mantendo-se altas em referência a aferição basal. A glicemia manteve-se elevada nas cinco primeiras horas, tendo como média o valor de 135,4 mg/dL, comparando-se com glicemia normal dos animais que é de 90 a 109 mg/dL. Entende-se que o estresse provocado pelas convulsões provavelmente gera a hiperglicemia.

Para ampliar esta análise, sugere-se estudo envolvendo outros marcadores de estresse, como cortisol e epinefrina, durante episódios convulsivos.

Entre as drogas anticonvulsivantes, considerando os controles das convulsões em casos de intoxicações por anestésicos locais, no presente estudo, o Diazepam controlou as convulsões de forma mais eficaz, diminuindo a atividade de forma mais intensa após 15 minutos da aplicação. A variação de amplitude no traçado nos primeiros 15 minutos foi de 0,5mV. A partir de 30 minutos de registro, observou-se que a amplitude diminuiu para 0,1 mV com poucas variações de amplitude.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ANDRADE, S.F.; SILVA, D.A.; VILELLA, G.T.A. Infusão intravenosa de Fenitoína Sódica a 5% em uma cadela em *status epilepticus* refratário ao tratamento com Diazepam. Acta Veterinaria Brasilica. 2013. 7: 1: 389-391.

2. ANTUNES, J.; ARAÚJO, L.N.; CARRILHO, I.; SOARES, P.; PROENÇA, E. Fenitoína: Fronteiras do tratamento. **NASCER E CRESCER** revista de pediatria do centro hospitalar do porto ano 2014, vol XXIII, n.º 2.
3. BALUGA, J.C. et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? *Allergol. Immunopathol.*, v. 30, n.1, p. 14-9, Jan-Feb, 2002.
4. BERENDT, M. Epilepsy. In: VITE, C.H. (Ed.). *Braund's clinical neurology in small animals: localization, diagnosis and treatment*. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2004.
5. BERGMAN, RL, Coates JR. Seizures in young dogs and cats: Management. *Compendium* p.539-550, 2005.
6. CARSTENS, A.M.G.; TAMBARA, E.M.; COLMAN, D.; CARSTENS, M.G.; MATIAS, J.E.F. Infrared image monitoring of local anesthetic poisoning in rats. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2016.
7. CARVALHO, José Carlos Almeida. *Farmacologia dos anestésicos locais*. *Rev Bras Anesthesiol*, 1994, 44.1: 75-82.
8. ÇELİK, M.; SOYER, Ö. U.; SEKEREL, B.E. Lidocaine bağlı allerjiveya toksisite? *Astim Allerj. Immünoloj*. 2008. 6: 22-24.
9. CLAYTON, B., STOCK, Y. *Fundamentos de farmacologia*. Lisboa, Lusociência. DE TOLEDO, J.C. Lidocaine and seizures. *Ther. Drug Monit.*, v. 22, n. 3, p. 320-322, Jun, 2000.
10. DIAZ, J.; BERNASINSKI, M.; MALINOVSKY, J.M. Efficacite' d'une e' mulsion de Medialipide1 pour reverser lês signes neurologiques de toxicite' syste'mique des aneste'siques Locaux. *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* 31 (2012) 646–650.

- 11.DRASNER, K.; RIGLER, M.L.; SESSLER, D.I. Cauda equina syndrome following intended epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1997. 77: 582 – 585.
- 12.ERBESLER, Z.A.; KARAOĞEN, G.; DAGLI, R.; ÇAKIRTEKİN, V. Lidocaine intoxication in axillary block: similar pharmaceutical form, different concentration. *Nrth Clin Istanbul*. 2014. 1 (3): 178-181.
- 13.HAUT, S.R.; SEINFELD, S.; PELLOCK, J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2016. 63: 109-117.
- 14.KATZUNG, B., Trevor, A., Masters, S. Sedative-hipnotic drugs. In: Katzung, B., Trevor, A. Masters, S. (11^a Ed.). *Basic and clinical pharmacology*. New York, 2009. McGraw-Hill, pp. 318-333
- 15.KUNT, M.; BILGE, S.S.; KUKULA, O.; KESİM, Y.; ÇELİK, S. The Role of Nitrgic System in Lidocaine-Induced Convulsion in the Mouse. *J.Pharmacol*. 2001. n.85, 92-94.
- 16.LEHMANN, H.S.; MUSK, G.C.; LAURENCE, M.; HYNDMANN, T.H.; TUKE, J.; COLLINS, T. GLEERUP, K.B.; JOHNSON, C.B. Mitigation of electroencefalografic and cardiovascular responses to castration in *Bos indicus* bulls following the administration of either lidocaine or meloxicam. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2017. V.44. 1341-1352.
- 17.MELLO, D.M.S.; WOLINGER, D.M.L.; BARATIERI, J.M.; PASCHOALINI, M.A.; DE LIMA, T.C.M. Glicose como marcador alternativo de estresse agudo em ratos. *Ciências Biológicas e da Saúde*. 2007. 52.
- 18.MILLER C.A. Toxicity phenytoin [Internet]. Emedicine Website [last literature review 2010 Nov; Acesso em 16 de novembro de 2018]. Disponível em: www.emedicine.medscape.com.

- 19.MIZRAHI E.M. Treatment of neonatal seizures [Internet]. Uptodate Website [last literature review 2012 Oct; Acesso em 16 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
- 20.NORDON, D.G.; HÜBNER, C.V.K. Prescrição de benzodiazepínicos por clínicos gerais Diagn Tratamento. 2009;14(2):66-9.
- 21.PAIVA, L. C. A.; CAVALCANTI, A. L. Anestésicos locais em odontologia: uma Revisão de Literatura. Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, Curso de Odontologia, Campina Grande, PB. 2005.
- 22.PARENT, J. The Diagnostic and Therapeutic Approach to Recurrent Seizures in the Dog. In 29th WSAVA 2004.
- 23.PIRES, S.R.O.; GANEN, E.M.; MARQUES, M. CASTIGLIA, Y.M.M. Efeitos da concentração crescente de lidocaína hiperbárica, administradas no espaço subaracnoideo, sobre a medula espinhal e as meninges – estudo experimental em cães. 2006. 56: 3.
- 24.RANG, H., Dale, M. (2008). Farmacologia. Rio de Janeiro, Elsevier.
- 25.TEIXEIRA, P.P; PADUA, J.T. Avaliação dos níveis de Cortisol, Tiroxina, Triiodotironina e glicose como indicadores de estresse em cavalos Puro Sangue de Corrida antes e após competição. Ciência Animal Brasileira. 2006. 39 – 48.
- 26.UDELSMANN, A.T.S.; LORENA, S.E.R.S.; GIRIOLI, S.U.; SILVA, W.A.; MORAES, A.C. Efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com Bupivacaína, Levobupivacaína e mistura com excesso enantiomérico de 50% - estudo experimental em suínos. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2007. 57: 1: 63 -73.

27.VENKATACHALAM, D.; CHAMBERS, P.; KONGARA, K.; SINGH, P.; Toxicity and a pharmacokinetic studies of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, in goat kids. *Animals*. 2018. 8. 142: 1 – 9.

28.YACUBIAN, E.M.T. Eficácia e efeitos adversos dos fármacos antiepiléticos – Atualização no tratamento das crises epiléticas e das epilepsias. Revisão, Atualização e Conduta – Departamento de Neurologia e Neurocirurgia/UPS - 2017.

29.WADLUND, D.L. Local anesthetic systemic toxicity. *AORN Journal*. 2017. 106: 5, 367-374.

30.WANG, X.F.; LUO, X.L.; LIU, W.C.; HOU, B.C.; HUANG, J.; ZHAN, Y.P.; CHEN, S.B. Effect of dexmedetomidine priming on convulsion reaction induced by lidocaine. *Observational Study-Medicine Open*. 2016. 95:43.

31.ZHAO, G.; DING, X.; GUO, Y.; CHEN, W. Intrathecal lidocaine neurotoxicity: combination with bupivacaine and ropivacaine and effect of nerve growth factor. *Lifesciences*. 2014; 112: 10-21.