



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Atividade simpática de cetamina S-(+) em doses baixas no espaço epidural

Slobodan Mihaljevic*, Ljiljana Mihaljevic e Marko Cacic

Hospital de Clínicas de Zagreb, Faculdade de Medicina da Universidade de Zagreb, Klinički Bolnički Centar, Zagreb, Croácia

Recebido em 23 de janeiro de 2013; aceito em 22 de março de 2013

Disponível na Internet em 26 de fevereiro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Cetamina S-(+);
Espaço epidural;
Doses baixas;
Atividade simpática

Resumo

Justificativa e objetivos: cetamina S-(+) é um anestésico intravenoso e simpaticomimético com propriedades de anestésico local. Tem efeito analgésico e de anestésico local quando administrada por via epidural, mas não há dados que relatem se cetamina S-(+) em doses baixas tem efeitos simpaticomiméticos. O objetivo deste estudo foi determinar se cetamina S-(+) em doses baixas, administrada por via epidural em combinação com anestésico local, tem algum efeito sobre o sistema nervoso simpático, tanto sistêmico quanto abaixo do nível do bloqueio anestésico.

Métodos: o estudo foi conduzido com dois grupos de pacientes submetidos à anestesia epidural. Anestesia local (bupivacaína a 0,5) foi administrada a um grupo (controle), enquanto anestesia local em combinação com cetamina S-(+) foi administrada ao outro grupo (teste). Idade, altura, peso, pressão arterial sistólica e diastólica e pressão arterial média foram medidos. O método imunológico de inibição enzimática não competitiva (Cat Combi Elisa) foi usado para determinar as concentrações de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). O ensaio imunoenzimométrico com substrato luminescente em uma máquina chamada Vitros Eci foi usado para determinar a concentração de cortisol. O tempo de transição do pulso foi medido com fotopletismografia. Para análise estatística, os testes de Wilcoxon, U de Mann-Whitney e Anova de Friedman foram usados. Pressão arterial, pulso e concentrações de adrenalina, noradrenalina e cortisol foram medidos para estimar os efeitos simpáticos sistêmicos.

Resultados: receberam bupivacaína a 5% 40 pacientes do grupo controle e 40 do grupo teste receberam bupivacaína a 0,5% com cetamina S-(+). Um valor de $p < 0,05$ foi aceito como o limite de significância estatística.

Conclusões: dose baixa de cetamina S-(+) administrada por via epidural não teve efeitos simpaticomiméticos; não alterou a pressão arterial, o pulso, os hormônios séricos ou o tempo de transição de pulso. Dose baixa de cetamina S-(+) administrada por via epidural não aprofundou o bloqueio simpático. A adição de 25 mg de cetamina S-(+) à bupivacaína a 0,5% não deprimiu o tônus simpático abaixo do nível do bloqueio peridural no momento máximo de bloqueio simpático e não tem efeito sobre o tônus simpático acima do nível do bloqueio.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: smsmihaljevic@gmail.com (S. Mihaljevic).

KEYWORDS

S-(+)-ketamine;
Epidural space;
Low doses;
Sympathetic activity

Sympathetic activity of S-(+)-ketamine low doses in the epidural space**Abstract**

Background and objectives: S-(+)-ketamine is an intravenous anaesthetic and sympathomimetic with properties of local anaesthetic. It has an effect of an analgetic and local anaesthetic when administered epidurally, but there are no data whether low doses of S-(+)-ketamine have sympathomimetic effects. The aim of this study was to determine whether low doses of S-(+)-ketamine, given epidurally together with local anaesthetic, have any effect on sympathetic nervous system, both systemic and below the level of anaesthetic block.

Methods: The study was conducted on two groups of patients to whom epidural anaesthesia was administered to. Local anaesthesia (0.5% bupivacaine) was given to one group (control group) while local anaesthesia and S-(+)-ketamine were given to other group. Age, height, weight, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure were measured. Non-competitive enzyme immunochemistry method (Cat Combi ELISA) was used to determine the concentrations of catecholamines (adrenaline and noradrenaline). Immunoenzymometric determination with luminescent substrate on a machine called Vitros Eci was used to determine the concentration of cortisol. Pulse transit time was measured using photoplethysmography. Mann-Whitney U-test, Wilcoxon test and Friedman ANOVA were the statistical tests. Blood pressure, pulse, adrenaline, noradrenaline and cortisol concentrations were measured in order to estimate systemic sympathetic effects.

Results: 40 patients in the control group were given 0.5% bupivacaine and 40 patients in the test group were given 0.5% bupivacaine with S-(+)-ketamine. Value $p < 0.05$ has been taken as a limit of statistical significance.

Conclusions: Low dose of S-(+)-ketamine administered epidurally had no sympathomimetic effects; it did not change blood pressure, pulse, serum hormones or pulse transit time. Low dose of S-(+)-ketamine administered epidurally did not deepen sympathetic block. Adding 25 mg of S-(+)-ketamine to 0.5% bupivacaine does not deprive sympathetic tonus below the level of epidural block at the moment of most expressed sympathetic block and has no effect on sympathetic tonus above the block level.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A atividade simpática regula o tônus dos vasos sanguíneos e está associada a alterações hemodinâmicas.¹

O bloqueio simpático peridural diminui a vasoconstrição dos vasos sanguíneos das extremidades inferiores e leva a: menor resistência das arteríolas e aumento do fluxo sanguíneo através delas;

aumento da quantidade do fluxo sanguíneo por causa da redução do tônus dos vasos sanguíneos;

aumento da complacência dos vasos sanguíneos – alteração do volume dos vasos sanguíneos por alteração na unidade de pressão – por causa da diminuição combinada do tônus vascular.^{1,2}

Vários medicamentos que têm efeito sobre os nervos espinhais paravertebrais, os gânglios espinhais, as raízes espinhais ventral e dorsal e a medula espinhal são administrados no espaço epidural. Esses medicamentos bloqueiam as fibras sensoriais e motoras abaixo do ponto em que o anestésico foi aplicado.²

Cetamina S-(+), administrada por via intravenosa, provoca estimulação cardiovascular proeminente e aumenta o volume minuto do coração, o consumo de oxigênio pelo miocárdio, a frequência cardíaca e as pressões arteriais média, pulmonar e venosa central.³⁻⁵

Baixas doses de cetamina S-(+), administradas por via intravenosa, causam alterações hemodinâmicas dentro de 5 minutos. A pressão arterial aumenta 10 minutos após a injeção e atinge em média um aumento máximo de 23%. Em média, a frequência cardíaca atinge seu aumento máximo 15 minutos após a injeção. A normalização ocorre após 45 minutos.

Fotoplestígrafia é um método que investiga as pulsações do volume sanguíneo por detecção e análise em tempo real da radiação óptica e apresenta alterações periódicas de transmissão de luz através da pele, que ocorrem por causa de alterações no tecido e no volume arteriais induzidas pelo coração. O método indireto para estimar a complacência arterial dependente da atividade simpática é medir o tempo de transição do pulso (Nitzan).⁶ O tempo de transição do pulso reflete as alterações na atividade simpática abaixo do nível do bloqueio anestésico.^{6,7}

A anestesia epidural lombar, administrada em cirurgias da parte inferior do abdome e dos membros inferiores, resulta em menos atividade simpática do abdome inferior, das extremidades inferiores e dos pés, de modo que o tempo de transição do pulso é estendido após a aplicação da anestesia epidural.⁸⁻¹⁰

A resposta ao estresse endócrino em anestesiologia e cirurgia é mediada por:

- Sistema simpatoadrenérgico com adrenalina e noradrenalina.
- Glândula neuropituitária com hormônio antidiurético (ADH).
- Glândula adenopituitária – eixo da glândula suprarrenal com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol.¹¹

A aplicação de cetamina S-(+) em *bolus* leva, em si, sem estresse cirúrgico, à estimulação geral da resposta ao estresse endócrino. Adrenalina e noradrenalina aumentam, enquanto ACTH aumenta, mas não de modo significativo, e ADH não aumenta. “Anestesia dissociativa”, causada por cetamina, representa estresse psíquico endógeno e contribui para a resposta ao estresse.^{4,11,12}

Cetamina inibe a recaptção de catecolaminas na placa terminal do sistema nervoso simpático, o que pode explicar o aumento dos efeitos endógeno e exógeno das catecolaminas (aumento das concentrações de adrenalina e noradrenalina). Adrenalina, β -mimética, afeta o coração e o metabolismo, enquanto noradrenalina, α -mimética, afeta os vasos e o fluxo sanguíneo.¹² A anestesia epidural previne a secreção de catecolaminas da glândula suprarrenal que ocorre por causa da estimulação do sítio cirúrgico. Anestesia peridural não tem efeito na secreção de cortisol, provavelmente porque as vias vagais aferentes não são bloqueadas.

Materiais e métodos

Este estudo foi feito com a aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Zagreb e depois de obter o consentimento informado assinado de todos os pacientes.

Seleção de pacientes

Pesquisa da atividade simpática foi feita em 80 pacientes entre 18-45 anos, estado físico ASA II, programados para intervenção cirúrgica sob anestesia peridural. No dia anterior à cirurgia, os pacientes foram informados sobre a condução e os objetivos do estudo e os medicamentos a serem usados.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: o 1 (n = 40) recebeu uma injeção de bupivacaína a 0,5% no espaço epidural e o 2 (n = 40) recebeu uma injeção de bupivacaína a 0,5% e cetamina S-(+) em dose baixa de 25 mg no espaço epidural.

Os critérios de exclusão foram:

1. contraindicações para anestesia epidural;
 2. doenças cardiovasculares concomitantes (arteriosclerose, hipertensão, síndrome de Raynaud), doenças neuromusculares, diabetes;
 3. pacientes cuja prescrição terapêutica eram drogas vasoativas;
 4. pacientes com idades < 18 e > 45 anos.
- 40 pacientes foram submetidos à intervenção cirúrgica sob anestesia peridural administrada via cateter epidural no espaço L3-L4, posicionados em decúbito lateral;
 - bupivacaína isobárica a 0,5%, 1 mL por segmento, mais 0,1 mL por segmento a cada 5 cm para os pacientes com

altura acima de 150 cm foi administrada no espaço epidural;

- o grupo controle, composto por 40 pacientes, foi submetido à intervenção cirúrgica sob anestesia peridural com cateter administrado no espaço L3-L4;
- 0,3-0,75 mL de bupivacaína isobárica a 0,5% foi administrado no espaço epidural por segundo, 1 ml por segmento, mais 0,1 mL por segmento a cada 5 cm para os pacientes com altura acima de 150 cm.

Anestesia e monitoramento

Na noite anterior à cirurgia, os pacientes receberam 5 mg de diazepam por via oral, bem como uma hora antes da cirurgia.

Todos os pacientes eventualmente tomaram medicamentos prescritos até a manhã anterior ao procedimento.

O acesso venoso foi efetuado no antebraço antes da anestesia com cânula de calibre 16.

NaCl a 0,9% (500 mL) foi administrada vários minutos antes da operação para compensar uma queda esperada da pressão arterial.

Monitoramento

Medida indireta da pressão arterial com o uso de manômetro automático antes e a cada cinco minutos após a anestesia epidural, ECG derivação II, oximetria de pulso nos dedos e temperatura.

Parâmetros hemodinâmicos

- frequência cardíaca
- pressão arterial sistólica
- pressão arterial diastólica
- pressão arterial média

Anestesia epidural

Punção epidural foi feita no espaço epidural e cateter inserido no nível de L3-L4, com a técnica de gotejamento. Após identificar o espaço epidural, 2 mL de NaCl a 0,9% foram injetados e, em seguida, o cateter foi posicionado a 2-3 cm no espaço epidural. O cateter foi fixado e o filtro colocado.

A posição correta do cateter é verificada com o teste de aspiração – nem sangue nem líquido cefalorraquidiano são aspirados – e a dose teste – 3 mL de bupivacaína a 0,5% – para excluir o posicionamento subaracnoideo do cateter.

Hormônios vasoativos

Amostras de sangue foram coletadas para determinar as concentrações de adrenalina, noradrenalina e cortisol 30 minutos antes do acesso venoso e aos 17 e 25 minutos pós-injeção epidural.

O método imunológico de inibição enzimática não competitiva (Cat Combi Elisa) foi usado para determinar as concentrações de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). As amostras devem conter 1,1 mL de plasma ou sangue, coletadas em ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA).

Configuração do sistema biopac para medir sinal PPG

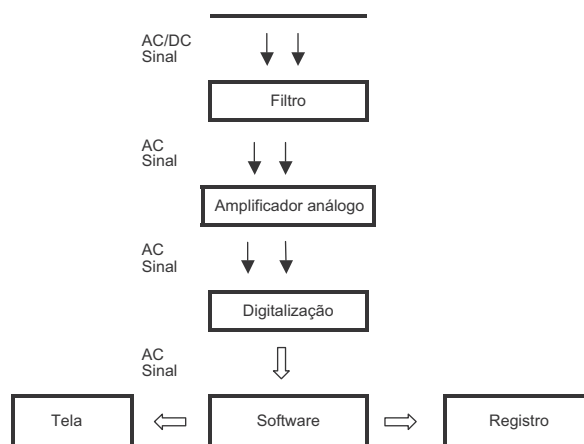


Figura 1 Configuração do sistema Biopac para medir sinal PPG.

O valor de referência de adrenalina no plasma é $< 0,69$ nmol/L e para noradrenalina é $< 3,55$ nmol/L.

O ensaio imunoenzimométrico com substrato luminescente em uma máquina chamada Vitros Eci foi usado para determinar a concentração de cortisol. A amostra continha 0,2ml de soro. O valor de referência de manhã foi 138-690 nmol/L.

Técnica de medição com fotoplestimografia (PPG)

Medições com PPG foram feitas no segundo dedo do pé com o sistema Biopac (SS4LA pulso Plethysmograph Transdutor) que usa fonte de luz infravermelha e fotodetector (emissor/detector de comprimento de onda de 860 ± 900 nm). A luz infravermelha é modulada a uma frequência de 3 kHz. A saída do detector é filtrada através de um tubo estreito para 3 kHz, para evitar a detecção da luz a partir do fundo. A saída demodulada do detector permite ao sinal PPG, que é filtrado através de filtro de baixa passagem (filtro de corte, comprimento de onda de 800 nm), para reduzir o ruído de alta frequência (fig. 1).

Técnica de registro

A perna do paciente foi posicionada sobre uma superfície e fixada. Sonda PPG foi fixada ao segundo dedo do pé, de forma que a fixação não alterou o sinal recebido.

O sinal PPG foi medido por três minutos, monitorado para corrigir deslocamentos de um sensor ou artefatos e salvo como registro digital para análise posterior.

As primeiras derivações do ECG padrão foram reunidas e monitoradas simultaneamente com o registro do sinal PPG.

Após cada exame, as curvas na PPG e a parte que inclui 50 pulsos PPG com flutuações relativamente baixas foram mostradas na tela. A curva das primeiras derivações foi mostrada simultaneamente no ECG padrão.

Os dados registrados foram marcados em sequências separadas de 180 segundos e salvos em arquivos separados. O software permite a visualização repetida da sequência de dados não processados como sinal contínuo. Houve a possibilidade de selecionar dados não processados que foram usados em análise subsequente. O mostrador foi usado para exibir os dados e mostrou corte de medição em tempo. O eixo Y mostra a potência do sinal. O cursor pode ser usado para mover os cortes de sinal em tempo nos dois sentidos. É possível obter uma revisão de todo o sinal registrado e qualquer ponto no tempo pode ser analisado em detalhes.

Tempos de medição do sinal PPG

1. T1 – cinco-10 minutos antes da injeção epidural
2. T2 – logo antes de administrar 500 mL de infusão
3. T3 – 17-25 minutos após a injeção epidural

Posicionamento do paciente: 30% de supinação em direção horizontal, o paciente fica imóvel na mesa de operação.

Métodos estatísticos

Os dados são apresentados na [tabela 1](#) com mediana e respectiva variação.

As diferenças entre os dois grupos de pacientes (Grupo 1 e 2) foram avaliadas com o teste não paramétrico para amostras independentes (teste *U* de Mann-Whitney).

As diferenças entre as mensurações de dois parâmetros individuais dos mesmos pacientes foram avaliadas com o teste não paramétrico para amostras dependentes (teste de Wilcoxon).

As diferenças entre as mensurações de três ou mais parâmetros individuais dos mesmos pacientes foram avaliadas com a análise de variância não paramétrica para amostras dependentes (Anova de Friedman).

As diferenças nas alterações dos valores de parâmetros individuais em mais mensurações entre ambos os grupos foram avaliadas com a análise de variância com medidas repetidas.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como um limite de significância estatística.

Tabela 1 Idade, peso e altura

	Grupo 1 n = 40 Mediana (variação)	Grupo 2 n = 40 Mediana (variação)	Teste U de Mann-Whitney
Idade	41 (23-45)	42 (19-45)	$p = 0,7234$
Peso (kg)	84 (60-102)	81,5 (50-102)	$p = 0,2910$
Altura (cm)	179 (158-191)	176 (152-188)	$p = 0,1545$

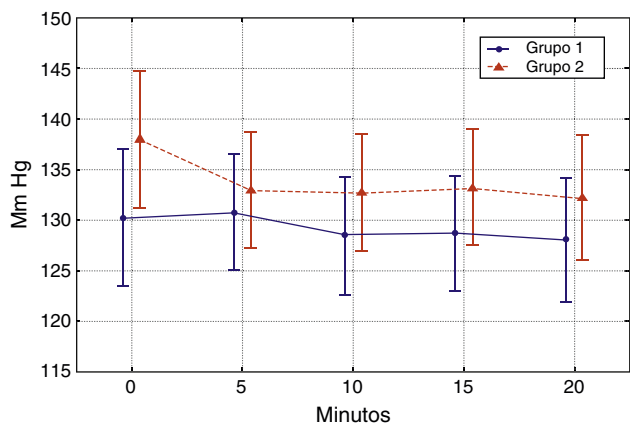


Figura 2 Pressão sistólica. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,22696$) da pressão sistólica entre os grupos 1 e 2 nos tempos de mensuração especificados (medidas repetidas Anova).

O processo de análise foi feito com o programa Statistica.⁶

Resultados

Ambos os grupos eram homogêneos em relação a idade, peso e altura, o que permitiu uma comparação melhor e resultados mais precisos.

Os grupos foram formados com pessoas jovens com mecanismos compensatórios bem desenvolvidos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes em relação a idade, índice de massa corporal e altura. Teste *U* de Mann-Whitney ($p = 0,7234$).

A dose de cetamina S(+) administrada no espaço epidural foi de 0,326 mg/kg; no total, o volume administrado de cetamina S(+) em relação à homogeneidade dos grupos foi de 14,5 mL de bupivacaína a 0,5% (1,14 mg/kg) e 1 mL (25 mg) de cetamina S(+), referente a 0,326 mg/kg bm (fig. 2).

Os resultados mostram que a adição de cetamina S(+) à bupivacaína a 0,5% no espaço epidural antes da incisão na pele não causou quaisquer alterações estatisticamente significantes da pressão arterial sistólica (fig. 3).

Os resultados mostram que a adição de cetamina S(+) à bupivacaína a 0,5% no espaço epidural antes da incisão na pele não causou quaisquer alterações estatisticamente significantes da pressão arterial diastólica (fig. 4).

A frequência cardíaca (FC) foi medida antes da incisão na pele e da administração da anestesia epidural; isto é, antes da administração de bupivacaína a 0,5% ao Grupo 1 e antes da administração de bupivacaína a 0,5% + 25 mg de cetamina S(+) ao Grupo 2. FC foi medida novamente aos cinco, 10, 15 e 20 minutos após a administração (figs. 5-10).

Tempo de transição do pulso

O tempo de transição do pulso apresenta o intervalo de tempo entre a onda R no ECG e primeiro valor da curva do sinal PPG (tabelas 2 e 3).

O tempo de transição do pulso em ambos os grupos não alterou significativamente após a administração da perfusão

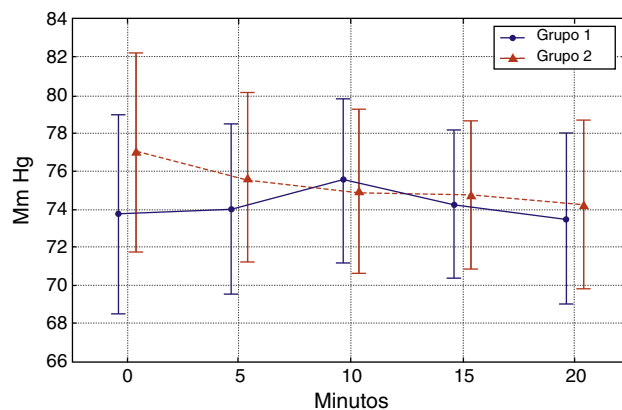


Figura 3 Pressão diastólica. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,40124$) da pressão diastólica entre os grupos 1 e 2 nos tempos de mensuração especificados (medidas repetidas Anova).

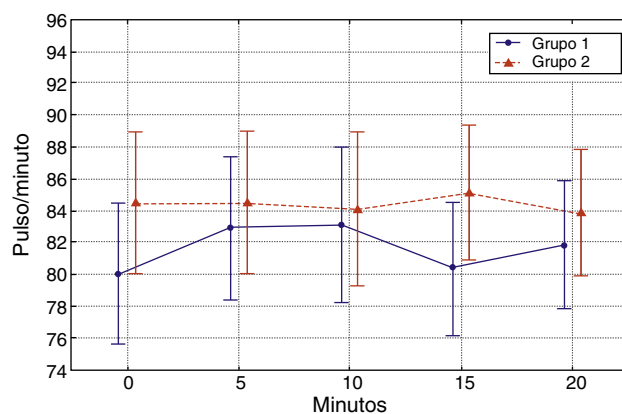


Figura 4 Pulso. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,39709$) da frequência cardíaca entre os grupos nos mesmos intervalos de tempo (medidas repetidas Anova).

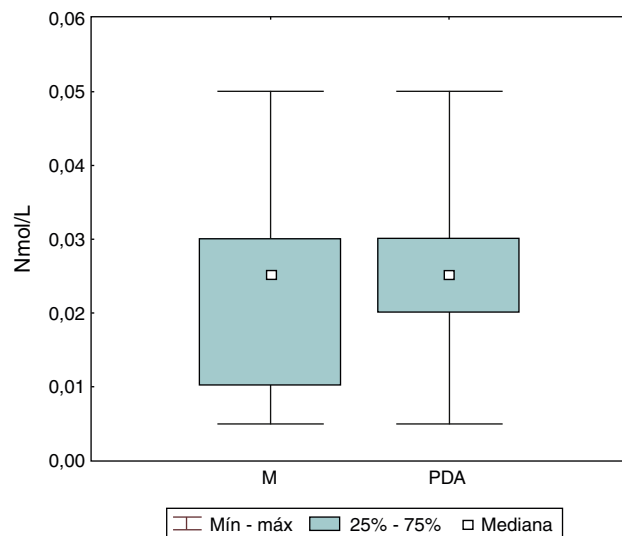


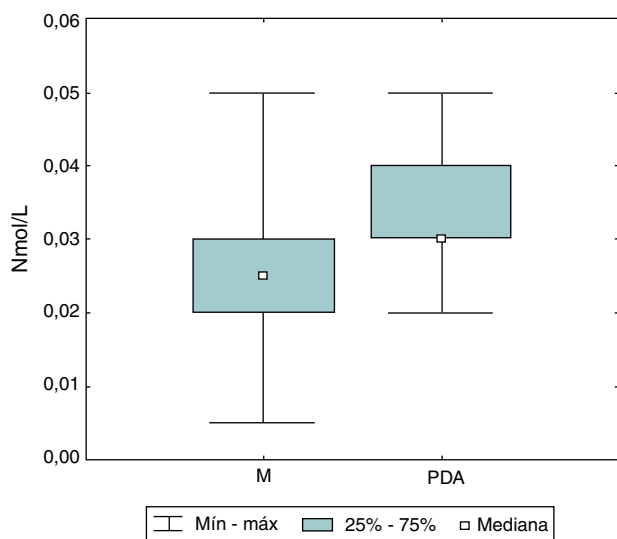
Figura 5 Adrenalina, Grupo 1. Não houve alteração estatisticamente significativa ($p=0,0535$) das concentrações de adrenalina após a administração de adrenalina por via epidural. Adrenalina permaneceu dentro dos valores de referência (teste de Wilcoxon). M = pré-anestesia; PDA = pós-anestesia.

Tabela 2 Grupo 1. Tempo de transição do pulso

	Pré-anestesia n = 40 Mediana (variação)	Anestesia n = 40 Mediana (variação)	Teste pareado de Wilcoxon
ΔT	0,3000 (0,2350-0,3458)	0,3050 (0,2667-0,3600)	p = 0,0070

Tabela 3 Grupo 2. Tempo de transição do pulso

	Pré-anestesia n = 40 Mediana (variação)	Anestesia n = 40 Mediana (variação)	Teste pareado de Wilcoxon
ΔT	0,3000 (0,2350-0,3458)	0,3043 (0,2436-0,3795)	p = 0,0071

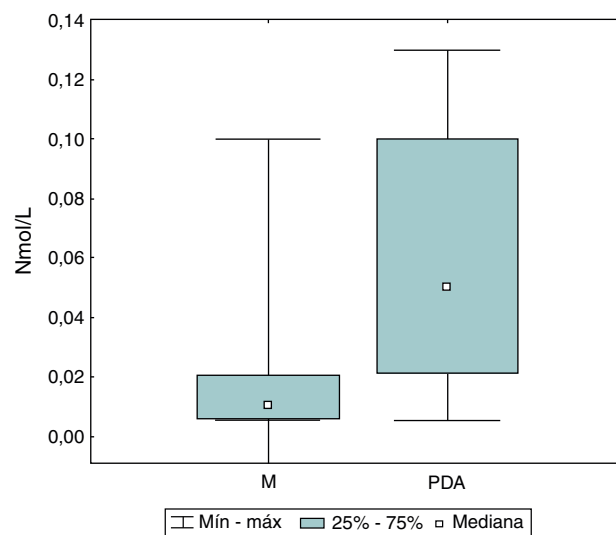
**Figura 6** Adrenalina, Grupo 2. A adrenalina permaneceu dentro dos valores de referência (p=0,0199, teste de Wilcoxon). M=pré-anestesia; PDA= pós-anestesia.

de cristaloides antes da anestesia (p=0,9031, teste U de Mann-Whitney) (fig. 11).

O tempo de transição do pulso no dedo do pé alterou significativamente em ambos os grupos após a administração da anestesia epidural, em comparação ao estado anterior à administração da anestesia (teste de Mann-Whitney). Grupo 1: p=0,007, Grupo 2: p=0,0079. Porém, não houve diferença significativa nos momentos de medição especificados entre o Grupo 1 e Grupo 2 (teste repetido Anova). Não houve diferenças significantes no tempo de transição do pulso entre os grupos que receberam anestesia epidural, a despeito de o Grupo 2 ter recebido doses baixas de cetamina S-(+) por via epidural (p=0,7043, teste U de Mann-Whitney).

Discussão

Alterações espontâneas de frequência cardíaca, pressão arterial e outros parâmetros do sistema cardiovascular

**Figura 7** Noradrenalina, Grupo 1. Noradrenalina mostrou diferenças estatisticamente significantes (p=0,0002) no Grupo 1, quando medida durante a anestesia epidural em comparação com uma medida sem anestesia epidural; contudo, manteve-se dentro dos valores de referência (teste de Wilcoxon). M=pré-anestesia; PDA= pós-anestesia.

são bem conhecidos.¹³⁻¹⁵ Essas alterações são classificadas de acordo com suas frequências e cada frequência de alterações resulta de uma atividade diferente dos dois ramos do sistema nervoso autônomo – simpático e parassimpático.¹⁶

Cetamina provoca estimulação cardiovascular proeminente, aumento do volume-minuto, do consumo de oxigênio pelo miocárdio, da frequência cardíaca e das pressões arteriais média, pulmonar e venosa central.^{13,14,16,17}

A adição de cetamina S-(+) à bupivacaína intratecal não causou alterações significantes da pressão arterial em relação ao grupo que recebeu apenas bupivacaína.¹²

A complacência arterial dos dedos aumentou após o bloqueio simpático.⁶⁻⁹

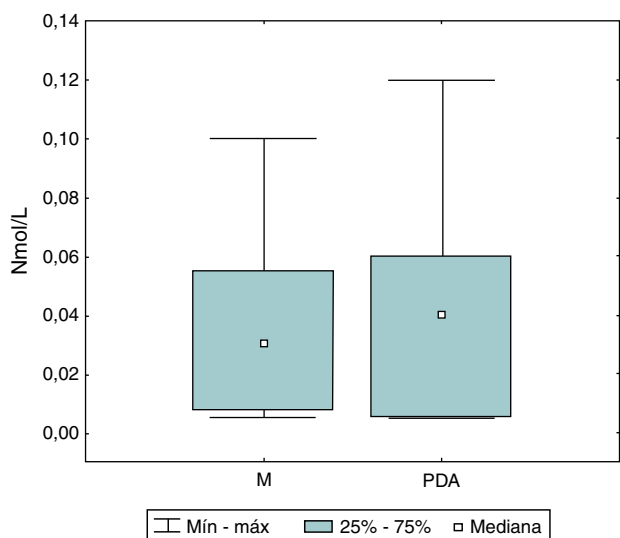


Figura 8 Noradrenalina, Grupo 2. A noradrenalina não apresentou diferenças estatisticamente significantes ($p = 0,7989$) no Grupo 2, quando medida durante a anestesia epidural. Permaneceu dentro dos valores de referência (teste de Wilcoxon). M = pré-anestesia; PDA = pós-anestesia.

Togal¹⁸ relata que cetamina S-(+) administrada por via intratecal a pacientes mais velhos não causa efeitos hemodinâmicos negativos.

Maior atividade simpática acima da região do bloqueio resulta em aumento do tônus e diminuição da complacência das artérias cutâneas.⁶⁻⁹

O acúmulo de sangue nas partes inferiores do corpo pós-bloqueio simpático epidural não alterou de modo significativo as pressões sistólica, diastólica ou arterial média no Grupo 1 – espaço epidural, bupivacaína a 0,5% – e no Grupo 2 – espaço epidural, bupivacaína a 0,5% e cetamina S-(+). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os

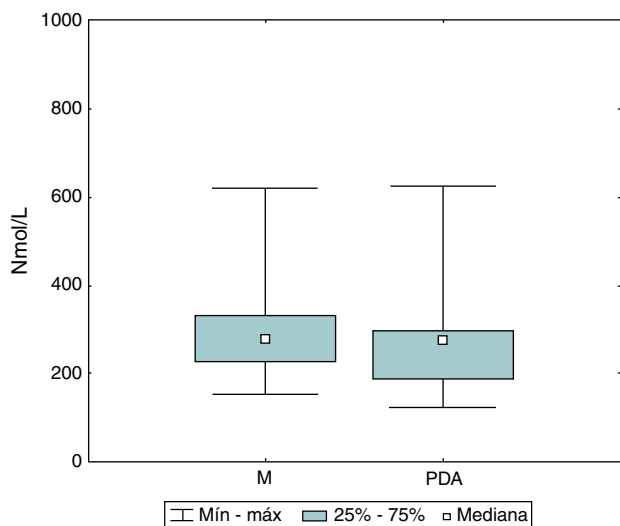


Figura 9 Cortisol, Grupo 1. Não houve alterações estatisticamente significantes ($p = 0,2297$) de cortisol no Grupo 1. Cortisol permaneceu dentro dos valores de referência (teste de Wilcoxon). M = pré-anestesia; PDA = pós-anestesia.

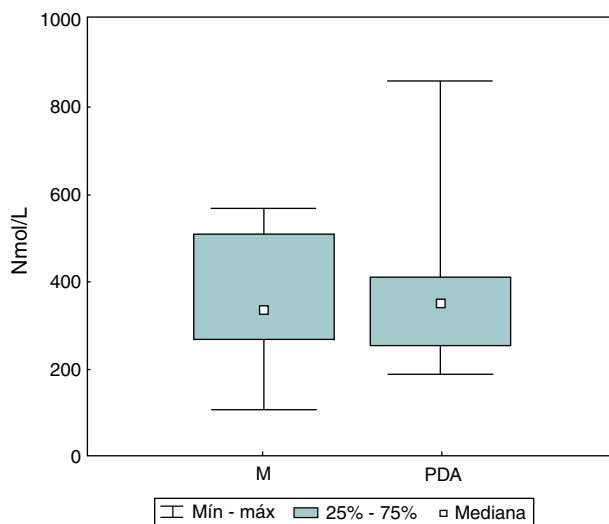


Figura 10 Cortisol, Grupo 2. Não houve alterações estatisticamente significantes ($p = 0,2184$) de cortisol no Grupo 2, que recebeu bupivacaína a 0,5% no espaço epidural. Cortisol permaneceu dentro dos valores de referência (teste de Wilcoxon). M = pré-anestesia; PDA = pós-anestesia.

grupos nos momentos especificados de mensuração (teste repetido Anova).

A despeito da adição de cetamina S-(+) no espaço epidural, não houve alteração da pressão arterial e frequência cardíaca durante a anestesia. Os resultados obtidos dos pacientes que receberam cetamina S-(+) por via epidural são semelhantes aos obtidos por Togal quando bupivacaína e cetamina S-(+) foram administradas por via intratecal. Os efeitos hemodinâmicos negativos da injeção de cetamina S-(+) por via epidural no Grupo 2 não foram causados pelas atividades central ou do neuroeixo.

A compensação de líquidos pré-cirurgia é importante para a estabilidade hemodinâmica do paciente no período

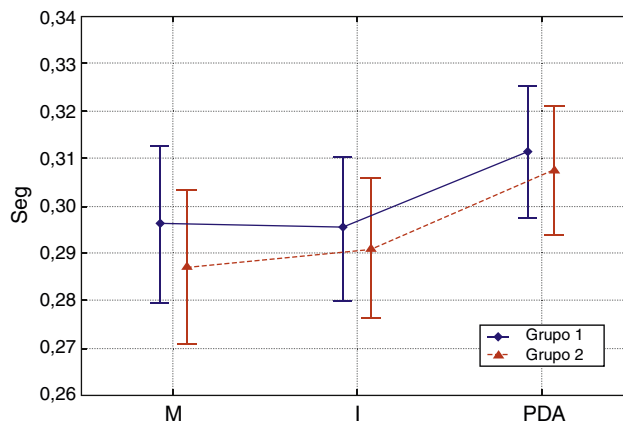


Figura 11 Tempo de transição do pulso antes da administração da anestesia. O tempo de transição do pulso entre o Grupo 1 e Grupo 2 não apresentou alteração estatisticamente significativa ($p = 0,4016$) antes da administração da anestesia (teste U de Mann-Whitney). M = pré-anestesia; PDA = pós-anestesia.

intraoperatório. Um volume intravascular suficiente é inegável para a estabilidade da pressão arterial e a perfusão tecidual adequada. Apenas o jejum alimentar e de água a partir das 22 h do dia anterior à operação causa um déficit pré-operatório de líquidos de aproximadamente 1.400 mL em adultos. Soluções cristaloides isotônicas são distribuídas no espaço extracelular (de 1.000 mL de solução cristalóide infundidos, apenas 200-300 mL ainda permanecem nos vasos após uma hora).¹⁹ O volume intravascular é decisivo para a estabilidade hemodinâmica.

Ambos os grupos receberam 500 mL de cristaloides no pré-operatório para compensar a queda de pressão arterial causada pelo bloqueio simpático abaixo do nível do bloqueio.

Porque a infusão da solução de cristaloides foi administrada no espaço epidural antes do anestésico local, a solução infundida permaneceu no espaço intravascular e não foi redistribuída para o espaço extracelular. Isso causou uma queda menor da pressão arterial, a despeito do bloqueio simpático.

Como os pacientes eram jovens e tinham mecanismos compensatórios bem desenvolvidos, a combinação do volume de compensação no pré-operatório com os bons mecanismos compensatórios contribuiu para a estabilidade hemodinâmica nos dois grupos de pacientes.

O efeito do anestésico é primeiro sobre o sistema nervoso, mas certamente está associado ao efeito sobre o sistema endócrino. As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e o cortisol são importantes hormônios do estresse que são excretados como resultado de diferentes estímulos estressores. A resposta do organismo ao estresse perioperatório é causada por mais fatores. Muitos pacientes apresentam um aumento do tônus simpático causado pelo medo e pela incerteza sobre a intervenção cirúrgica ainda no pré-operatório. Isso pode ser evitado numa conversa com o paciente para lhe explicar o curso planejado da anestesia e da operação com pré-medicação adequada.¹¹

Em nosso estudo, uma entrevista foi feita com os pacientes e o protocolo de conduta para a anestesia explicado. Os pacientes foram informados sobre os medicamentos que seriam usados durante a anestesia e receberam pré-medicação. Além disso, os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Em estudos anteriores, diferentes anestésicos locais foram comparados e os resultados mostraram que existem diferenças em seus efeitos sobre as concentrações plasmáticas de catecolaminas.

Quando cetamina S-(+) foi adicionada à bupivacaína para administração por via intratecal, não houve alterações significativas da pressão arterial em comparação com a administração de apenas bupivacaína por via intratecal.¹⁸

O relato de Tugal¹⁸ indica que as combinações de bupivacaína e cetamina S-(+), administradas por via intratecal, resultaram em desfechos semelhantes aos nossos. Bupivacaína e dose baixa de cetamina S-(+), administradas por via peridural, não causam alterações significantes da frequência cardíaca e das pressões arteriais sistólica, diastólica e média, que são o reflexo da atividade simpatomimética cardiovascular e da concentração plasmática de hormônios do estresse.

Dahl et al.²⁰ provaram que o bloqueio nervoso epidural antes da incisão na pele apenas com anestesia local não

altera de modo significativo a concentração plasmática de hormônios do estresse.

Nosso estudo mostra que as concentrações plasmáticas de catecolaminas e cortisol permanecem dentro dos valores de referência antes e após a administração de anestesia peridural lombar com apenas bupivacaína e da administração de anestesia peridural lombar com bupivacaína e cetamina S-(+). Não houve resposta ao estresse e as concentrações de hormônios do estresse estavam dentro dos valores de referência em ambos os grupos antes e após a administração de anestesia peridural. Enfatizamos que as mensurações foram feitas antes da incisão na pele, de modo que o estresse cirúrgico foi excluído.

Tempo de transição do pulso

Babchenko² chegou à conclusão de que a anestesia epidural lombar, administrada em cirurgias da parte inferior do abdome e extremidades inferiores, é seguida de atividade simpática diminuída no abdome inferior, nos membros inferiores e nos dedos dos pés, de modo que o tempo de transição do pulso é estendido após a aplicação de anestesia epidural.

Elyad²¹ salienta que as alterações do tempo de transição do pulso (tempo de atraso do pulso) mostraram tempos significativamente mais longos em concentrações mais elevadas de anestésico local. Esse parâmetro depende da dose e pode refletir alterações hemodinâmicas induzidas pelo bloqueio simpático com mais confiabilidade do que as alterações da pressão arterial e da temperatura.

Cetamina S-(+), em dose baixa, administrada por via epidural, não alterou o tempo de transição do pulso.

Sigham salienta que as mudanças do tempo de transição do pulso refletem resposta autonômica a estímulos nocivos e alterações na profundidade da anestesia, independentemente da frequência cardíaca. O tempo de transição do pulso em nossos pacientes reflete apenas o efeito do bloqueio simpático lombar causado pela administração de bupivacaína a 0,5% no Grupo 1 e de bupivacaína a 0,5% e cetamina S-(+) em dose baixa (25 mg) no Grupo 2 ($p > 0,90138$).

Em nosso estudo, não houve estímulos nocivos durante a mensuração do tempo de transição do pulso; logo, não houve resposta do sistema nervoso autônomo a tais estímulos. Portanto, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de transição do pulso entre os pacientes anestesiados com bupivacaína a 0,5% e os anestesiados com bupivacaína a 0,5% e cetamina S-(+) em baixa dose (25 mg) ($p > 0,903108$).

Nitzan⁶ relata que a redução do tempo de transição do pulso relativa à idade do paciente é atribuída à redução estrutural direta da complacência arterial, e não aos efeitos funcionais de um aumento da pressão arterial juntamente com a idade mais avançada, enquanto os parâmetros do tempo de transição do pulso não dependem da pressão diastólica, a despeito de a medição ser feita no fim da diástole.

Em nosso estudo, a redução estrutural da complacência arterial em relação à idade do paciente não afetou o tempo de transição do pulso.

A média de idade do Grupo 1 era de 41 (23-45 anos). A do Grupo 2 era de 42 (19-45 anos). Portanto, não há diferença estatisticamente significativa (teste *U* de Mann-Whitney, $p = 0,7234$, tabela 1), o que afetaria a redução do tempo de transição do pulso.

Babchenko^{2,6} salienta que a complacência arterial diminui por causa de uma maior atividade simpática, que distende a parede arterial e aumenta a velocidade da pressão do pulso. Nossos pacientes receberam bupivacaína a 0,5% por via peridural, o que causou menos complacência arterial, o que foi visível a partir do tempo prolongado de transição do pulso nos pontos especificados de medição em ambos os grupos (teste de Wilcoxon, Anova, em pontos específicos de medição, gráfico 15). Cetamina S-(+) em dose baixa (25 mg) combinada com bupivacaína a 5% não levou a uma diminuição adicional da complacência arterial, o que pôde ser observado a partir das alterações no tempo de transição do pulso. O tempo de transição do pulso é uma escala indireta para a complacência arterial. Quando cetamina S-(+) é administrada por via intravenosa, a pressão arterial e o volume aumentam acentuadamente. Contudo, não observamos essas alterações na curva PPG quando cetamina S-(+) foi administrada por via epidural em combinação com bupivacaína, pois o tempo de transição do pulso não foi alterado de modo estatisticamente significativo.

Nossos resultados mostraram que a cetamina S-(+) não produz efeito no bloqueio simpático; logo, podemos concluir que não aprofunda o bloqueio simpático.

Conclusão

A combinação de 2 mg de cetamina S-(+) e bupivacaína a 0,5% em administração por via peridural não deprime o tônus simpático abaixo do nível do bloqueio epidural, no momento do bloqueio simpático máximo e acima do nível do bloqueio simpático. Em outras palavras, a adição de uma dose baixa de cetamina S-(+) por via epidural em combinação com bupivacaína a 0,5% não prejudica a hemodinâmica. Não há alteração de pulso, das pressões arteriais sistólica, diastólica e média quando uma dose baixa (25 mg) de cetamina S-(+) é administrada por via peridural em combinação com bupivacaína a 0,5%. Bloquear o sistema nervoso central antes da incisão da pele com anestesia local e cetamina S-(+) deixa as concentrações plasmáticas de hormônios do estresse dentro dos valores de referência. A combinação de cetamina S-(+) em dose baixa e bupivacaína a 0,5% administrada no espaço epidural não tem efeito sobre a concentração plasmática de hormônios do estresse.

Não há alteração da atividade simpática abaixo do nível do bloqueio, nem área, nem tempo de transição do pulso na curva PPG se uma dose baixa (25 mg) de cetamina S-(+) for adicionada à bupivacaína a 0,5%.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1996 [chapter 18].
- Babchenko A, Davidson E, Adler S, Ginosar Y, Kurz V, Nitzan M. Increased pulse transit time to the foot following lumbar epidural anesthesia. *Med Biol Eng Comput*. 2000;38:674-9.
- Zielmann N, Kazmaier S, Schnull S, Weyland A. S (+) Ketamin und Kreislauf. *Der Anaesthesist*. 1997;46:43-6.
- Adams HA. Endokrine Reaktionen nach S(+) Ketamin. *Der Anaesthesist*. 1997;46:30-7.
- Adams HA, Werner C. Von Racemat zum Eutomer (S) Ketamin. *Anaesthesist*. 1997;46:1026-42.
- Nitzan M, Babchenko A, Khanokh B, Landau D. The variability of the photoplethysmographic signal – a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. *Physiol Meas*. 1998;19:93-102.
- Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienzyk PJ. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:371-7.
- Nitzan M, Khanokh B, Slovik Y. The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography. *Physiol Meas*. 2002;23:85-93.
- Beene TK, Eggers Jr GW. Use of the pulse monitor for determining sympathetic block in the arm. *Anesthesiology*. 1974;40:412-4.
- Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, Kumar L. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth*. 2001;13:339-44.
- Dick A. *Kombinationsanästhesie verändert die Stressantwort auf chirurgischen Reiz-Untersuchungen von hämodynamischen und hormonellen Regulationsvorgängen im vergleich zur balancierten Allgemeinanästhesie*. Dissertation Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin; 2005.
- Adams HA, Bauer R, Gebhard B, Menke W, Baltes-Götz. TIVA mit S-(+) Ketmain in der orthopädischen Alterschirurgie Endokrine Streßreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten. *Anaesthesist*. 1994;43:92-100.
- Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;249:867-75.
- Magnusdottir H, Kirno K, Rickstein SE, Elam M. High thoracic epidural anaesthesia does not inhibit sympathetic nerve activity in the lower extremities. *Anaesthesiology*. 1999;91:1299-304.
- Pinna GD, Maesteri R, Mortara A. Estimation of arterial blood pressure variability by spectral analysis: comparison between Finapres and invasive measurements. *Physiol Meas*. 1996;17:147-69.
- Martindale SJ, Dix P, Stoddart PA. Double-blind randomized controlled trial of caudal versus intravenous S-(+)-ketamine for supplementation of caudal analgesia in children. *Br J Anaesth*. 2004;92:344-7.
- Himmelseher S, Ziegler-Pithamitis D, Argiriariidou H, Martin J, Jelen-Esselborn S, Kochs E. Small-dose S (+) ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2001;92:1290-5.
- Togal T, Demirbilek S, Koroglu A, Yapici E, Ersoy O. Effects of S (+) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21:193-7.
- Schol M. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth*. 2002;89:52-61.
- Dahl JB, Rosenberg J, Kehlet H. Effect of thoracic epidural etidocaine 1.5% on somatosensory evoked potentials, cortisol and glucose during cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36:378-82.
- Elyad M, Davidson MD, Yehuda G, Nitzan M. Erhöhte Impulsdurchfahrzeit zum Fuß lumbarer Epidural Anästhesie folgend. *Anästhesist (Suppl 2)* 43:76-82.