

## *Ação do Etomidato Administrado por injeção Venosa Única e Infusão Contínua nas Pressões Intracranianas e de Perfusão Cerebral de Cães*

E. Cremonesi, TSA<sup>1</sup>, N. Mizumoto, TSA<sup>2</sup> & I. J. Rodrigues<sup>3</sup>

Cremonesi E, Mizumoto N, Rodrigues I J – Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure of dogs.

The effects of etomidate on intracranial pressure (ICP), cerebral perfusion pressure (CPP); mean arterial blood pressure (MAP), PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> were studied in 20 mongrel dogs anesthetized with penthotal and ventilated with air. The data were divided into two groups based on the mode of etomidate administration: Group I: etomidate i.v. bolus (0,4 mg.kg<sup>-1</sup>); Group II: etomidate i.v. infusion (400 µg.kg<sup>-1</sup>.15 min). The changes in PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> were not statically significant. In Group I, MAP; CPP and ICP decreased significantly only at 5 minutes after the etomidate administration. In Group II, only ICP decreased significantly at 5 and 15 minutes of etomidate infusion. After 15 minutes of etomidate administration or infusion interruption, MPA; CPP and ICP returned to initial values.

Key Words ANESTHETICS: intravenous, etomidate; ANIMAL: dog; BRAIN: intracranial pressure, perfusion

O efeito de anestésicos venosos sobre a pressão intracraniana é ainda objeto de estudos. Em geral eles determinam efeitos favoráveis, com redução da pressão intracraniana (PIC) e do fluxo sanguíneo cerebral, exceto a quetamina, que determina resultados opostos. O etomidato apresenta algumas propriedades que o indicam como agente de indução anestésica. A mais importante é a redução da PIC, com a manutenção da perfusão cerebral e do fluxo sanguíneo intracraniano, associados a certo efeito "protetor" do sistema nervoso contra a isquemia<sup>1-6</sup>. Ao mesmo tempo, existem uma boa estabilidade cardiovascular e urn despertar precoce<sup>7-9</sup>. Tais pesquisas foram realizadas em humanos, com doenças neurológicas diversas e com dose única de etomidato<sup>1-3</sup> ou infusão venosa em pacientes em estado de coma traumático<sup>4,6</sup>.

O presente estudo objetiva verificar a ação do etomidato, administrado por injeção única ou infusão venosa, sobre a PIC e a pressão de perfusão cerebral (PPC) de cães anestesiados.

### METODOLOGIA

Foram utilizados 20 cães adultos, em bom estado geral, com peso variando entre 8 e 12 kg.

A seqüência dos experimentos foi a seguinte:

1º) anestesia com pentobarbital sódico (30 mg. kg<sup>-1</sup>): intubação traqueal; ventilação artificial com ar pelo ventilador Takaoka, modelo 855, ciclado a volume (volume minuto de 150ml. kg<sup>-1</sup>);

2º) dissecação e cateterização de artéria femoral, para medida de pressão arterial média (PA) e coleta de sangue arterial (para análise de PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>); dissecação de veia femoral para injeção de drogas é hidratação;

3º) injeção venosa de 0,04 mg. kg<sup>-1</sup> de brome-to de pancurônio e início de hidratação com NaCl 0,9%, em velocidade mínima, para apenas manter a veia permeável;

4º) punção da cisterna magna com agulha especial 12 F ED, para medida da pressão intracraniana (PIC);

5º) colocação do animal em proclive de 15º

6º) conexão do cateter da artéria femoral e da agulha cisternal a dois transdutores "Linear-Core

*Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP*

1 Professor Adjunto

2 Pós-graduando do Instituto da Ciências Biomédicas

3 Técnico especializado

Correspondência para Eugesse Cremonesi  
Rua Dr. José de Moura Rezende, 165  
15517 - São Paulo - SP

Recebido em 30 de março de 1988

Aceito para publicação em 28 de junho de 1988

© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

P 1.000A", previamente calibrados e conectados a um polígrafo "Physiograph DMP-4";

7º) estabilização da preparação por 15 minutos;

8º) divisão dos animais em dois grupos: Grupo I: injeção venosa de etomidato na dose de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup>, administrados em 30 segundos; Grupo II: infusão venosa de solução de etomidato a 0,6% (600 mcg em 100 ml de glicose a 5%), na dose de 400 mcg.kg<sup>-1</sup> administrados em 15 minutos.

Foram analisados: pressão arterial média (PA), pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC), pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) e oxigênio (PaO<sub>2</sub>), nos tempos: imediatamente antes da injeção do etomidato (tempo 1), e após cinco e 15 minutos da mesma (tempos 2 e 3), nos animais do Grupo I; imediatamente antes da infusão (tempo 1) aos cinco, 15 e 30 minutos após a mesma (tempos 2, 3 e 4), nos animais do Grupo II.

A análise de PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub> foi realizada em um analisador de gases PHM 72 Radiometer, no máximo após 60 minutos da coleta. A PPC foi calculada pela diferença entre a PA e a PIC medidas em mm. Hg.

Os animais foram sacrificados após as experiências. Foram desprezados os resultados dos

animais que apresentavam valores iniciais de PA fora dos limites de 80 a 150 mmHg, de PIC acima de 150 cm H<sub>2</sub>O, PaCO<sub>2</sub> acima de 40 mmHg e PaO<sub>2</sub> abaixo de 75 mm Hg.

Para a análise estatística das alterações ocorridas com cada atributo estudado, foram calculados os desvios-padrão, as médias, os valores mínimos e máximos de cada atributo. Para localizar uma possível variação significativa foi aplicado o teste de Newman-Keuls.

## RESULTADOS

As Figuras 1 e 2 mostram o comportamento dos atributos estudados, respectivamente nos Grupos I e II. Nelas podem ser vistos os valores médios, o erro padrão calculado pelo teste de Newman-Keuls, sendo ainda assinadas as variações significantes entre as médias.

A Tabela I mostra a aplicação do teste de Newman-Keuls aos atributos estudados nos animais do Grupo I (injeção venosa de etomidato). Observa-se uma diferença significativa entre os tempos 1 (antes da injeção de etomidato) e 2 (cinco minutos após a mesma), para a PIC, PA e PPC. Esses atributos tiveram uma diminuição significativa cinco minutos após o etomidato, com

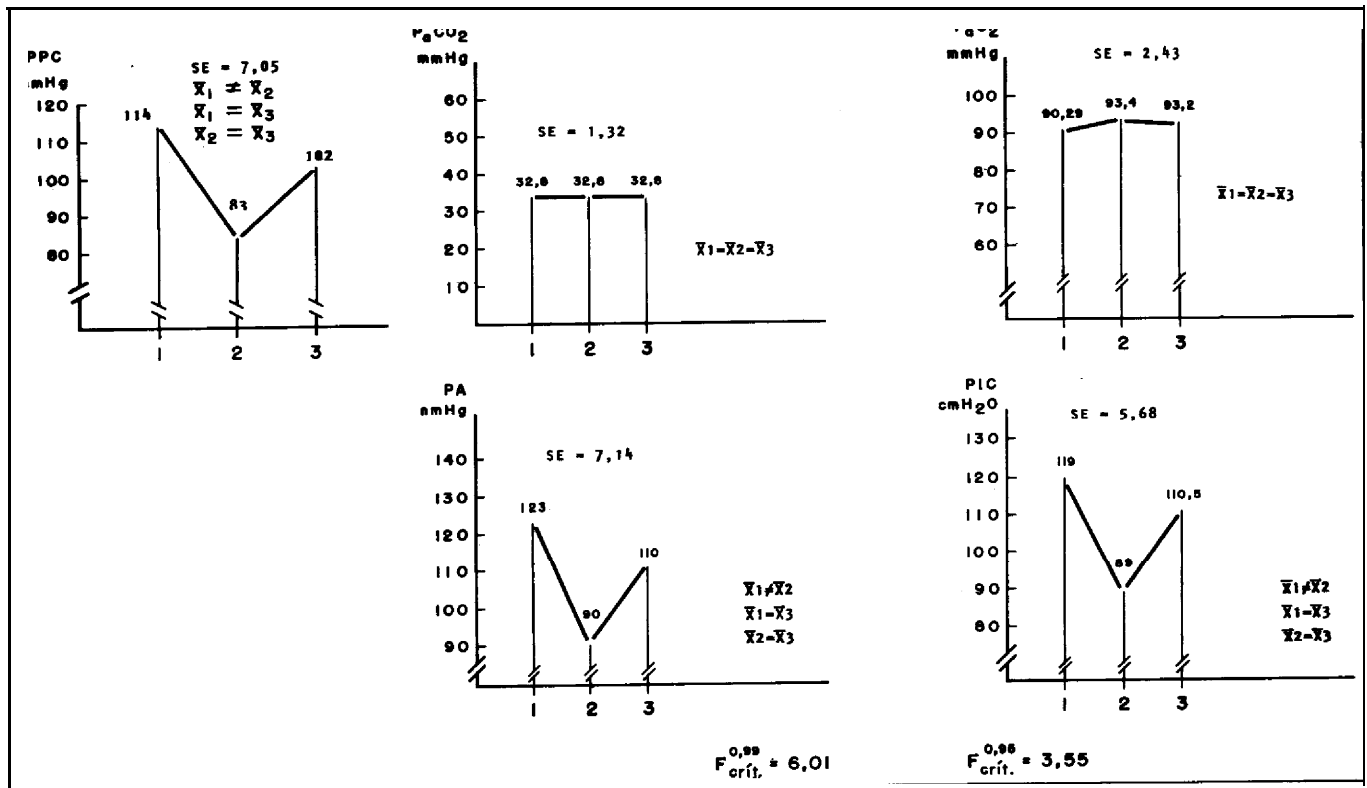


Fig. 1 Gráfico dos valores médios de pressão arterial média (PA), pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC), Pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) e pressão parcial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>), antes (1) e após 5 (2) e 15 (3) minutos após a injeção venosa de etomidato, nos cães do Grupo I.

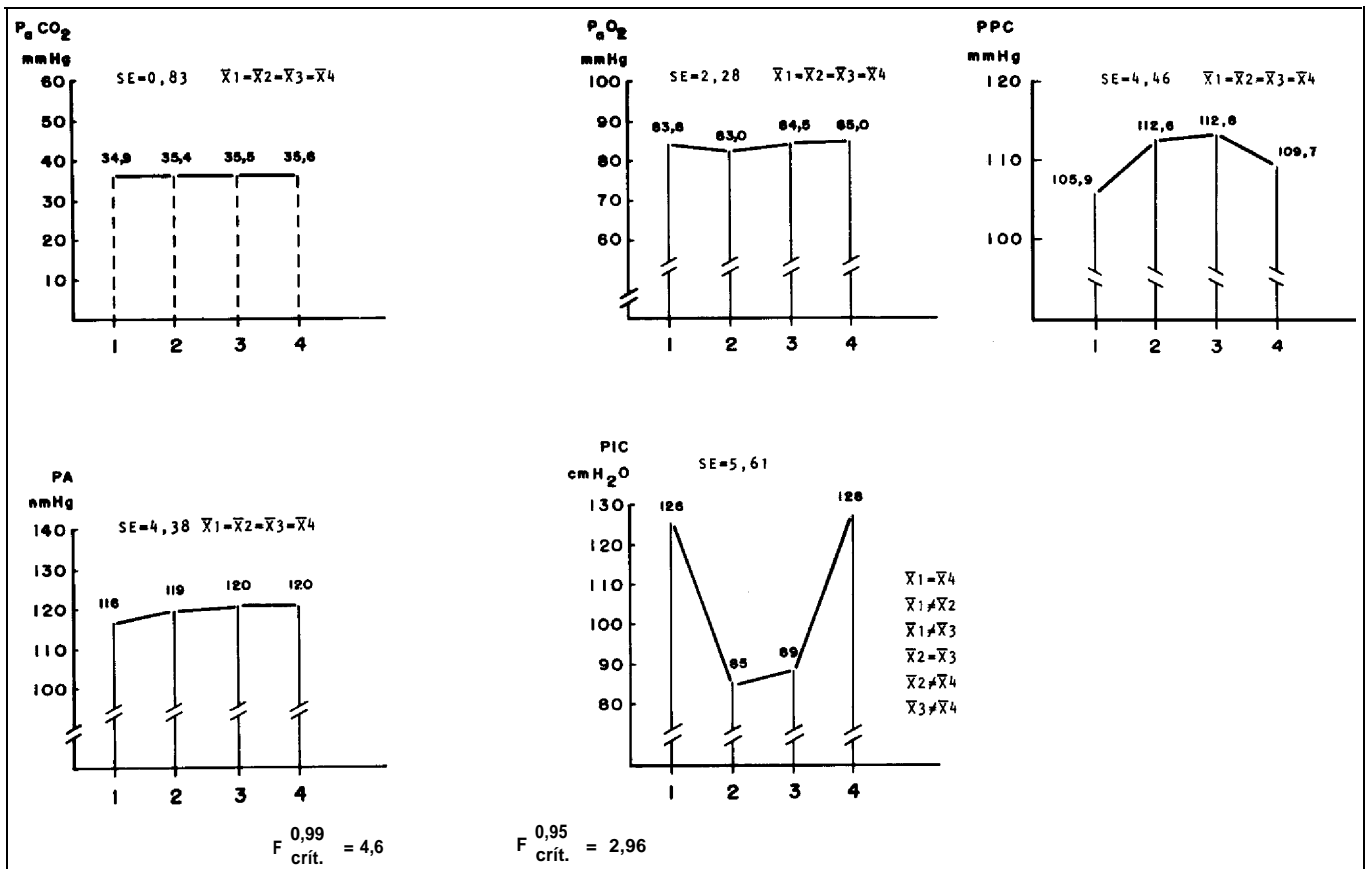


Fig. 2 Gráfico dos valores médios de pressão arterial média (PA), pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC), pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) e pressão parcial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) antes (1) e após 5 (2), 15 (3) e 30 (4) minutos do início da infusão venosa de etomidato, nos cães, do Grupo II.

Tabela I - Análise estatística, pelo teste de Newman-Keuls, aplicada aos valores dos atributos: pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), pressão parcial da oxigênio (PaO<sub>2</sub>), pressão arterial média (PAM), pressão intracraniana (PIC) e pressão de perfusão cerebral (PPC), nos tempos 1 (antes da injeção venosa de etomidato), 2 e 3 (após 5 e 15 minutos da mesma) nos animais do Grupo I - \*p < 0,05.

Atributos tempos	PaCO <sub>2</sub> SE = 1,32	PaO <sub>2</sub> SE = 2,43	PAM SE = 7,14	PIC SE = 5,68	PPC SE = 7,05	q <sup>0,5</sup> 2,7
1 x 2	0,015	1,28	4,62*	5,18*	4,35 I	2,90
1 x 3	0,023	1,21	1,82	2,37	1,70	3,51
2 x 3	0,007	0,06	2,80	2,81	2,65	2,90

Tabela II - Análise estatística, pelo teste de Newman-Keuls, aplicada aos valores dos atributos: pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), pressão arterial média (PAM), pressão intracraniana (PIC) e pressão de perfusão cerebral (PPC), nos tempos 1 (antes da infusão contínua de etomidato), 2, 3 (aos 5 e 15 minutos de infusão) e 4 (15 minutos após o término da infusão), nos animais do Grupo II. - \*p < 0,05

Atributos tempos	PaCO <sub>2</sub> SE = 0,83	PaO <sub>2</sub> SE = 2,28	PAM SE = 4,38	PIC SE = 5,61	PPC SE = 4,46	q <sup>0,5</sup> 2,7
1 x 2	0,84	0,35	0,80	7,31 I	1,50	2,51
1 x 3	0,96	0,30	0,91	6,59 *	1,54	3,52
1 x 4	1,08	0,52	0,91	0,25	0,85	3,88
2 x 3	0,12	0,65	0,11	0,71	0,04	2,91
2 x 4	0,24	0,87	0,11	7,66*	0,65	3,52
3 x 4	0,12	0,22	0	6,95 *	0,69	2,91

normalização de seus valores após 15 minutos.

A Tabela II mostra a aplicação do teste de Newman-Keuls aos atributos estudados nos animais do Grupo II (infusão venosa de etomidato). Observa-se uma diminuição significativa da PIC após cinco e 15 minutos da infusão de etomidato em relação aos valores iniciais. Após 5 minutos do término da infusão os valores retornam aos níveis iniciais.

## DISCUSSÃO

A ventilação dos animais, com ar ambiente, foi adequada, uma vez que não modificou de maneira significativa a  $\text{PaCO}_2$  e a  $\text{PAO}_2$ . Essa era a proposta, pois uma hiperventilação poderia induzir erro na interpretação dos resultados da PIC. Com efeito, ela, isoladamente ou em associação com anestésicos, poderia diminuir a PIC<sup>10</sup>. Também seria inadequada uma hipercapnia, hiperoxia ou hipoxia, pelos seus efeitos sobre a PIC e a circulação intracraniana<sup>10,11</sup>.

O etomidato reduziu a PIC de todos os animais de maneira transitória, pois, após 15 minutos da injeção única e da interrupção da infusão venosa, houve estabilização dos seus valores nos níveis iniciais. Alguns autores estudaram o efeito do etomidato sobre a PIC, obtendo redução da mesma. Contudo esses estudos foram realizados em pacientes portadores de alterações neurológicas e submetidos a intervenções neurocirúrgicas<sup>1-6</sup>, o que poderia não refletir o efeito da droga em condições normais. Por esse motivo a pesquisa foi realizada em cães em condições normais da PA, PIC,  $\text{PaCO}_2$  e  $\text{PaO}_2$ .

O efeito do etomidato sobre a PIC foi de curta duração, desaparecendo após 15 minutos da injeção de dose única ou suspensão da infusão venosa. Betopavlovic e Buhthal<sup>1</sup> verificaram que o etomidato diminui a PIC de pacientes durante a fase de indução da anestesia e de intubação traqueal, a qual retorna ao normal após essas manobras. Contudo, os valores iniciais de PIC e as condições gerais dos pacientes eram muito variadas. Moss e col., 1979<sup>2</sup>, mediram a PIC de pacientes neurocirúrgicos antes e até 10 minutos após a injeção de dose única de etomidato. Observaram que a PIC diminui nos primeiros minutos; no 10º minuto os valores tendiam a elevar-se e normalizar. Bringham e col., 1985<sup>6</sup>, analisaram o efeito da infusão contínua de etomidato sobre a PIC de pacientes em coma traumático. Observaram que houve diminuição da mesma na maioria deles.

A curta duração do efeito do etomidato sobre a PIC está relacionada ao seu curto tempo de

ação, ao redor de seis minutos no homem<sup>7,12</sup><sup>13</sup>, decorrente de sua rápida redistribuição e metabolização<sup>14</sup>. O mecanismo da redução da PIC pode ser explicado pela redução do fluxo sanguíneo cerebral e volume de sangue intracraniano induzidos pelo etomidato<sup>3,5,6</sup>, por analogia com o que ocorre com outros agentes venosos, como o alfatesin<sup>15,16</sup>. A diminuição do metabolismo cerebral deve desempenhar um papel importante nesse fenômeno<sup>5</sup>. Devido ao seu efeito fugaz sobre a PIC, o etomidato deveria ser administrado em infusão contínua, em doentes neurocirúrgicos. Contudo, o seu emprego por tempo prolongado poderia acarretar diminuição dos níveis plasmáticos de cortisol e suas consequências para o lado da reação de estresse. Esse efeito está relacionado com a diminuição da esteroidogênese supra-renal por inibição enzimática e interferência com a hidroxilação mitocondrial<sup>19</sup>. Esse efeito poderia ser combatido pelo uso concomitante de cortisol.

O efeito do etomidato sobre a PA foi de redução, após injeção única. A infusão venosa não determinou alteração da PA. A maioria dos autores admite que esse anestésico mantém uma boa estabilidade cardiovascular ou eleva discretamente a PA<sup>12,13,17,20,21</sup>. Outros autores encontraram diminuição da PA com a droga<sup>8,13,22,23</sup>. A diminuição da PA poderia decorrer de liberação de histamina pelo etomidato, o que parece não ser verdadeiro, de acordo com a pesquisa de Roenick e col., 1973<sup>24</sup>. Poderia ser devido à soma dos efeitos da droga com os do pentobarbital empregado na anestesia dos animais. A importância de associações desse tipo foi ressaltada por Pederneiras e col., 1987<sup>22</sup>. A ausência de hipotensão arterial nos animais do Grupo II (infusão venosa), talvez decorra de uma dose menor da droga por unidade de tempo, facilitando sua inativação pelo organismo. Enfim, a queda da PA foi fugaz e de pouco significado.

Quando se analisam os valores da PPC observa-se que, apesar de discreta e fugaz, a queda da PA foi suficiente para reduzir a perfusão dos neurônios. A PPC diminuiu significativamente nos animais do Grupo I, aos cinco minutos após a injeção venosa do etomidato. Esse efeito reflete a queda da PA, uma vez que a PIC diminuiu nesse tempo. Nos animais do Grupo II não houve modificação da PPC, como também não ocorreu variação significativa da PA. Entretanto, na maioria dos animais a PPC aumentou, mostrando um efeito benéfico da redução da PIC sobre a perfusão neuronal. Os autores em geral concordam com uma estabilidade da PPC, associada à queda da PIC e não alteração da PA<sup>1,6,25</sup>. Essa manutenção da PPC,

associada à redução da PIC e estabilidade cardiovascular, tem sido apontada, ao lado de um efeito "protetor" sobre o encéfalo contra a isquemia, como característica favorável da anestesia pelo etomidato em pacientes neurológicos<sup>1,3,5,6</sup>. Entretanto, não foram discutidos os efeitos da droga sobre a PPC em condições de queda da PA.

Cremonesi E, Mizumoto N, Rodrigues I J – Ação do etomidato administrado por injeção venosa única e infusão contínua nas pressões intracraniana e de perfusão cerebral de cães.

Foi estudado o efeito do etomidato sobre a pressão intracraniana de cães anestesiados e ventilados artificialmente com ar. Os animais foram divididos em dois grupos Grupo I: injeção venosa única de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> de etomidato (administrados em 30 segundos); Grupo II: injeção venosa contínua de solução de etomidato a 0,6% (400 mcg. kg<sup>-1</sup>) em 15 minutos. Foram observadas a pressão arterial média, a pressão intracraniana, a pressão de perfusão cerebral, a pressão parcial de CO<sub>2</sub> e de oxigênio, imediatamente antes da administração do etomidato, cinco e 15 minutos após a mesma (Grupo I) cinco, 15 e 30 minutos após a mesma (Grupo II). A PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub> não se alteraram durante os experimentos. A PIC diminuiu de maneira estatisticamente significativa (Teste de Newman-Keuls) aos cinco e 15 minutos após o etomidato (Grupo II). No Grupo I houve diminuição significativa da PIC, PPC e da PA aos cinco minutos após a injeção da droga. Após 15 minutos (Grupo I) e 30 minutos (Grupo II) os valores retornaram aos níveis iniciais. São discutidos os mecanismos envolvidos nesses efeitos.

Unitermos: ANESTÉSICOS: venoso, etomidato; ANIMAL: cão; CÉREBRO: pressão intracraniana, perfusão

Em conclusão, o etomidato, em infusão contínua, determina efeitos favoráveis para o lado do encéfalo, com redução da PIC e manutenção da PA e PPC. Contudo, quando ocorre queda de PA a perfusão dos neurônios é prejudicada, apesar da redução da PIC associada.

Cremonesi E, Mizumoto N, Rodrigues I J - Acción del etomidato administrado por inyección venosa única e infusión continua en las presiones intracranianas y de perfusión cerebral de canes.

Se estudió el efecto del etomidato sobre la presión intracraneal de canes anestesiados y ventilados artificialmente con aire. Los animales fueron divididos en dos grupos: Grupo I: inyección venosa única de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> de etomidato (administrados en 30 segundos); Grupo II: inyección venosa contínua de solución de etomidato a 0,6% {400 µg.kg<sup>-1</sup>) en 15 minutos. Fueron observadas la presión arterial media, presión intracraneana, la presión de perfusión cerebral, la presión parcial de CO<sub>2</sub> y de oxígeno, inmediatamente antes de la administración del etomidato, 5 y 15 minutos después de la misma (Grupo I) 5, 15 y 30 minutos después de la misma (Grupo II). La PaCO<sub>2</sub> y la PaO<sub>2</sub> no se alteraron durante los experimentos. La PIC disminuyó de forma estadísticamente significativa, Test de Newman-Keuls a los 5 y 15 minutos después del etomidato (Grupo II), En el Grupo I hubo una disminución significativa de la PIC, PPC y de la PA a los 5 minutos después de la inyección de la droga. Después de 15 minutos (Grupo I) y 30 minutos (Grupo II) los valores retornaron a los valores iniciais. Se discuten los mecanismos involucrados en esos efectos.

#### REFERÊNCIAS

1. Belopavlovic M, Buschtahl A – Intracranial changes during induction of anesthesia with etomidate in neurosurgical patients. In intracranial Pressure. S Ishiv, N Nagai, M Brock. Spring-Verlag. Berlin Heidelberg, New York, 1983; pp. 834-837.
2. Moss E, Powell D, Gierson R M, Mc Dowall D G. Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. Brit J Anesth 1979; 51: 347-352.
3. Herrschaft H, Schmidt H, Gleim F, Albes G – The response of human cerebral flow to thiopental, methohexital, propanidid, ketamine and etomidate In advances In Neuro surgery vol. 3: Brain Hypoxia-Pain. H Penzhols e col. Spring-Verlag. Berlin Heidelberg, New York, 1975, pp. 120.
4. Prior P F, Hinds C J, Williams J – The use of etomidate in the management of severe head injury. Intens Care Med 1983; 9: 313-320.
5. Rennou A M, Vemhiet J, Macrez P e col. Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anesthesia in man. Anaesthesia 1978; 50: 1047-1091.
6. Bingham R M, Procaccio F, Prior P F, Hinds C J. Cerebral electrical activity influences the effects of etomidate on cerebral perfusion pressure in traumatic coma Brit J Anesth 1985; 57: 843-848.
7. Janssen P A J, Niemegeers C J E, Marsboom R P H - Etomidate, a non-barbiture hypnotic. Intravenous etomidate in mice, rats, guinea pigs, rabbits and dogs. Arch int Pharmacodyn 1975; 214: 92-132.

8. Criado R, Maseda J, Navarro E e col. – Induction of anesthesia with etomidate: haemodynamic study of 36 patients. *Brit J Anesth* 1980; 52: 803-805.
9. Gooding J, Corssen G – Effect of etomidate on the cardiovascular system. *Anesth Analg* 1977; 717-723.
10. Willatts S M, Walters F J M – *Anesthesia and Intensive Care for Neurosurgical Patient*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, Edinburgh 1986; Cap 2, pp. 26-47.
11. Cremonesi E, Mizumoto N – Anestesia para neurocirurgia. In E Cremonesi. *Temas de Anestesiologia*. Ed. Sarvier, 1987. pp. 333-368.
12. Vianna P T G, Castiglia Y M M, Lemonica L e col. – Estudo multicêntrico aberto, não comparativo, com etomidato em procedimentos cirúrgicos de curta duração. *Rev Bras Anest* 1986; 36: 25-31.
13. Oudenarden J Y C – Etomidate as an induction agent in minor operative procedures. *Curr Med Res Opin* 1979; 6: 30-34.
14. Van Hamme M Y, Ghoneim M P, Ambre J J – Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978; 49: 274-277.
15. Pickerodt V WA, Mc Dowall D G, Coroneos N J, Keaney N P - Effect of althesin in cerebral perfusion, cerebral metabolism and intracranial pressure in the anesthetized baboon. *Brit J Anesth* 1972; 44: 751-759.
16. Turner J M, Coroneos N Y, Gibson R M e col. - The effects of althesin on ICP in man. *Brit J Anesth* 1973; 45: 168-175.
17. Rocha Reis M G, Ramos D, Maciel C, Massada S – Etomidato. Alguns efeitos endócrinos e metabólicos. *Rev Bras Anest* 1986; 36: 289-294.
18. Wagner R L, White P F, Kan P B e col. – Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *New Eng J Med* 1984; 310: 1415-1419.
19. Moore R A, Aller M C, Wood P J e col. Perioperative effects of etomidate. *Anesthesia* 1985; 40: 124-130.
20. Srinivasan P – Etomidate (R 16659) for short surgical procedures. *Ind J Anesth* 1980; 28:285-289.
21. Shah S C, Patil A D, Svant N S – Etomidate for outpatients endoscopies. *Ind J Anesth* 1980; 28:279-283.
22. Pederneiras S G, Linhares S F, Teixeira Filho N, Duarte D F – Estudo comparativo do etomidato com tiopental como agente de indução anestésica. *Rev Bras Anest* 1987.; 37: 311-319.
23. Colvin M P, Saveg T M e col. – Cardiovascular changes following induction of anesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. *Brit J Anesth* 1979; 51: 551-556.
24. Doenick A, Lorenz W, Beigk R e col. – Histamine release after intravenous applications of short action hypnotics. A comparison of etomidate and propanidid. *Brit J Anesth* 1973; 45: 1097-1104.
25. Wauquier A – A profile of etomidate. A hipnotic, anticonvulsant and brain protective compound. *Anaesthesia* 1983; 39: 12-18.
26. Wall J F – *Statistical Data Analysis Handbook* Mac Grawam-Hill Book Company, 1986.