

Efeito do Cloridrato de Quetamina em Epilépticos Crônicos[‡]

E. Cremonesi, TSA[¶], P. C. Ragazzo[¶], F. J. C. Lucas[§] & G. M. Manzano[§]

Cremonesi E, Ragazzo P C, Lucas F J C, Manzano G M – Chronic epilepsy and ketamine hydrochloride. Rev Bras Anest, 1984; 34: 1: 17 - 22.

Ketamine was used to stimulate epileptiform foci during surgical removal of temporal epileptogenic area in three patients and to register electroencephalographic activity in two patients with focal epilepsy.

In Group 1, ketamine increased the EEG and ECoG activities, and in Group 2, its action resulted in decreased activities with regression to normal patterns in 20 to 30 minutes.

Ketamine typical EEG activities were developed in all patients.

There were generalized convulsions in the post operative period in the three patients of Group 1 that disappeared with anticonvulsant drugs.

In patients of Group 2 the focal seizures reappeared with visual and hearing hallucinations and remained for two days.

Key - Words: ANESTHETICS: intravenous, ketamine; MONITORING: EEG; PATOLOGY: epilepsy

A PARTIR dos anos 60, o cloridrato de quetamina (Ketalar[®]), um derivado da feniciclidina, foi usado largamente em anestesia pela sua ação rápida produzindo um estado catatoniforme associado a analgesia^{1,2,3}; além da ação rápida, a curta duração do efeito e a preservação dos reflexos neurais do tronco cerebral sugeriam um alto valor para seu uso em procedimentos cirúrgicos de curta duração, e, particularmente, em anestesia para crianças. Com a descrição no início dos anos 70, de um possível agravamento das crises de pacientes epilépticos, durante e após o uso de quetamina^{4,5,6}, originou-se uma controvérsia na literatura subsequente^{7,8,9,10,11}.

Neste trabalho, relatamos parte de nossa experiência com o uso de quetamina em procedimentos cirúrgicos para tratamento de epilepsia, nos quais se registra a atividade cortical (ECoG) e de profundidade e em registros eletroencefalográficos de pacientes com crises parciais contínuas.

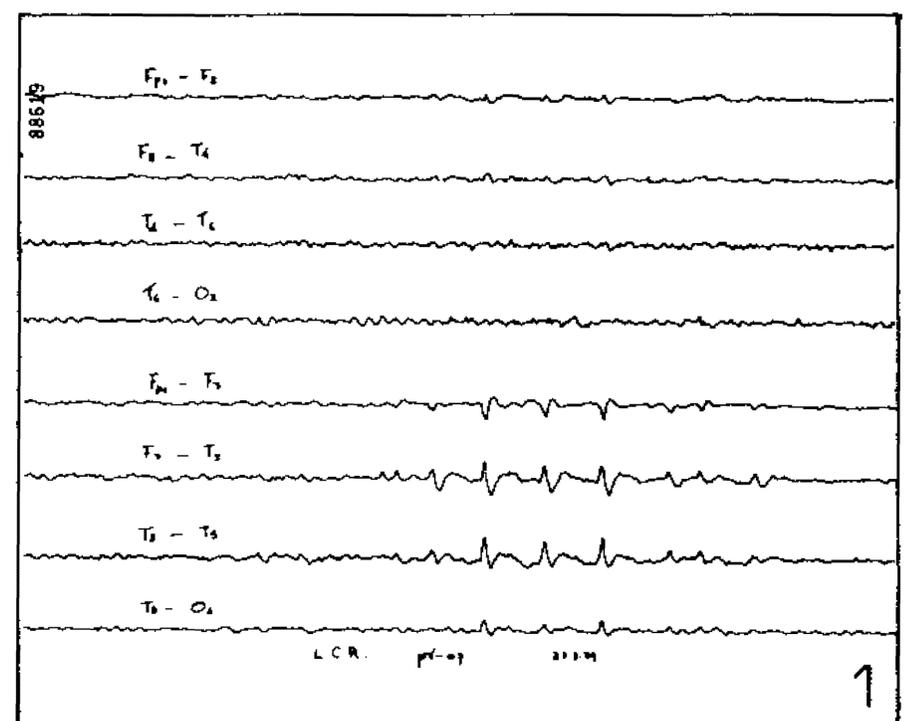
METODOLOGIA

Foram estudados 5 pacientes epilépticos, idades entre 4 e 31 anos, sendo subdivididos em dois grupos:

1) - Pacientes³ com epilepsia temporal e crises não controladas por medicação anticonvulsivante, submetidos a lobectomia temporal para excisão do tecido epileptogênico do lobo temporal afetado.

2) - Pacientes² com epilepsia parcial contínua (EPC), de difícil controle medicamentoso, um dos quais submetidos a topectomia (excisão focal de tecido cortical epileptogênico).

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação neurológica, neurorradiológica e eletroencefalográfica, sendo submetidos a vários exames eletroencefalográficos no decorrer do acompanhamento (traçado 1). Os pacientes



Traçado 1 - Eletroencefalografia de superfície em paciente com epilepsia temporal esquerda, mostrando paroxismos de espículas na região temporal esquerda.

do grupo 2 tiveram um EEG realizado com o uso de quetamina em injeção IM de 40 a 60 mg, eventualmente repetidas durante o mesmo traçado. Os demais registros foram realizados sem o uso de quetamina. Os pacientes do grupo 1 receberam quetamina durante o registro do eletrocorticograma, com o lobo temporal exposto, e com um eletrodo de profundidade colocado no lobo temporal com 4 contatos, sendo o mais profundo ao nível da amígdala temporal (Figura 1). Previamente à quetamina foi feita estimulação elétrica do foco (traçado 2).

[‡] Trabalho realizado na Divisão de Neurocirurgia Funcional e no Serviço de Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

[¶] Diretor Técnico do Serviço

[§] Assistente

Correspondência para Eugesse Cremonesi

Rua Joaquim Pisa, 38

01528 - São Paulo, SP

Recebido em 14 de abril de 1983

Aceito para publicação em 13 de junho de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

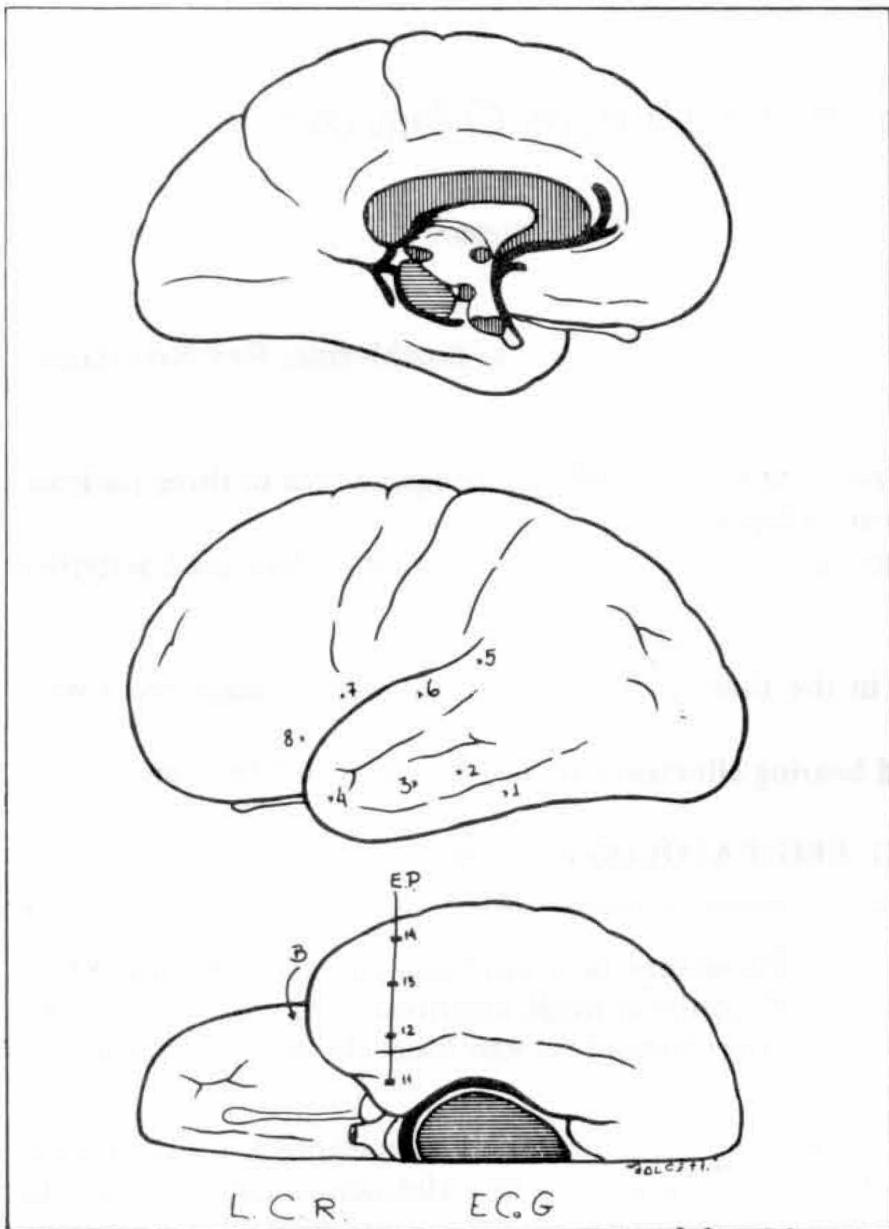


Fig 1 Esquema de colocação dos eletrodos de superfície e de profundidade.

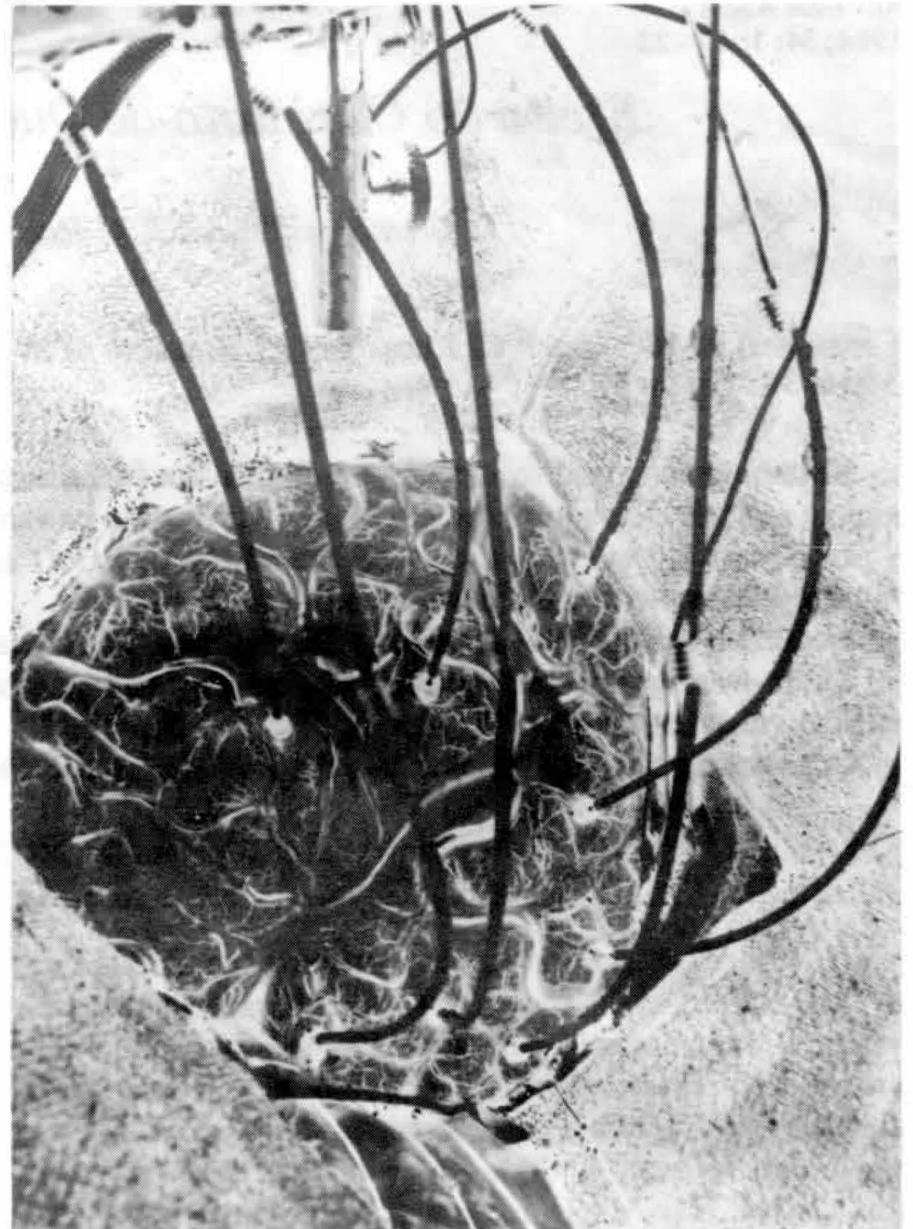
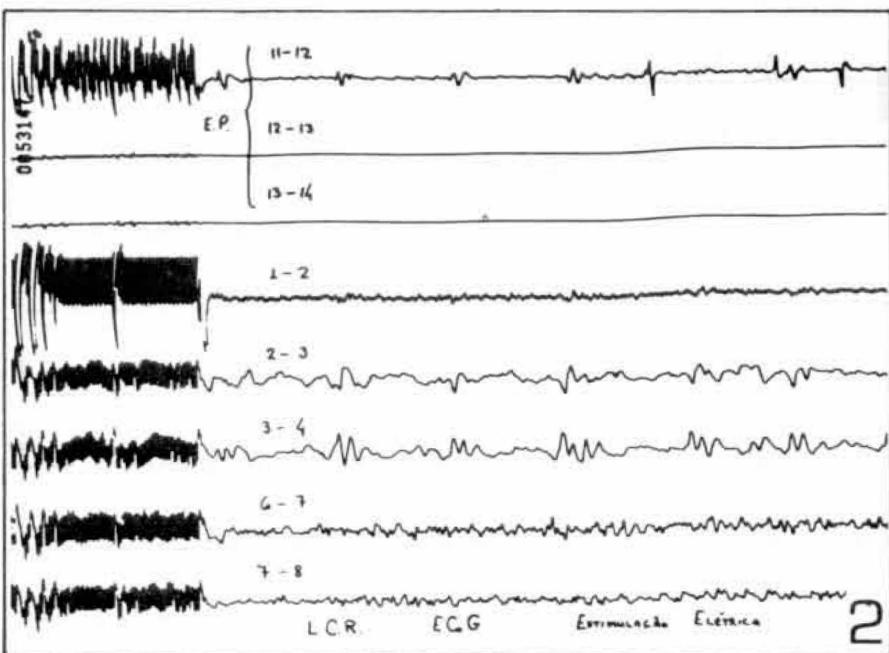


Fig 2 Fotografia dos eletrodos corticais em posição para o registro eletrocorticográfico.



Traçados 2 e 3 - Mesmo caso do traçado 1, mostrando ativação pós-descarga da região do foco temporal, por estimulação elétrica ao nível eletrodo mais profundo.

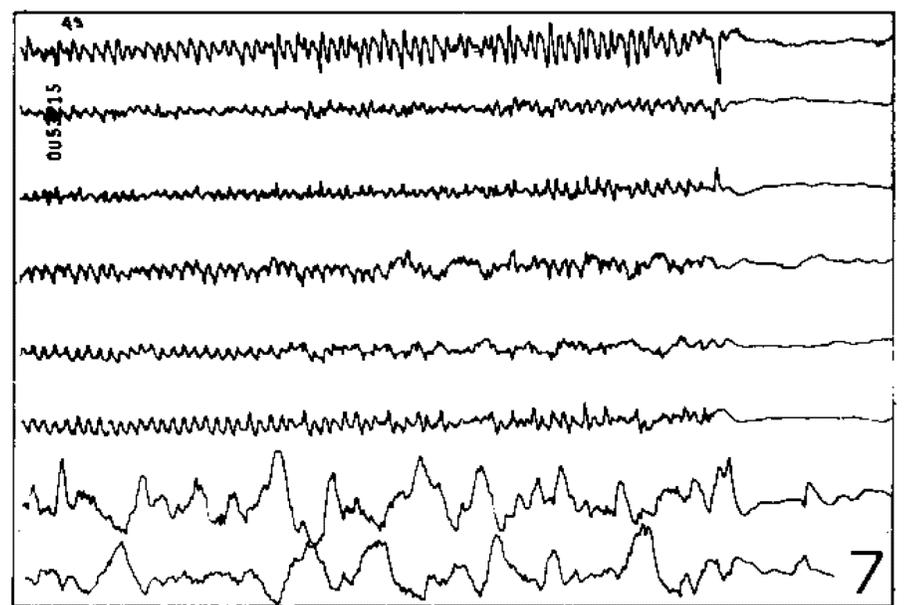
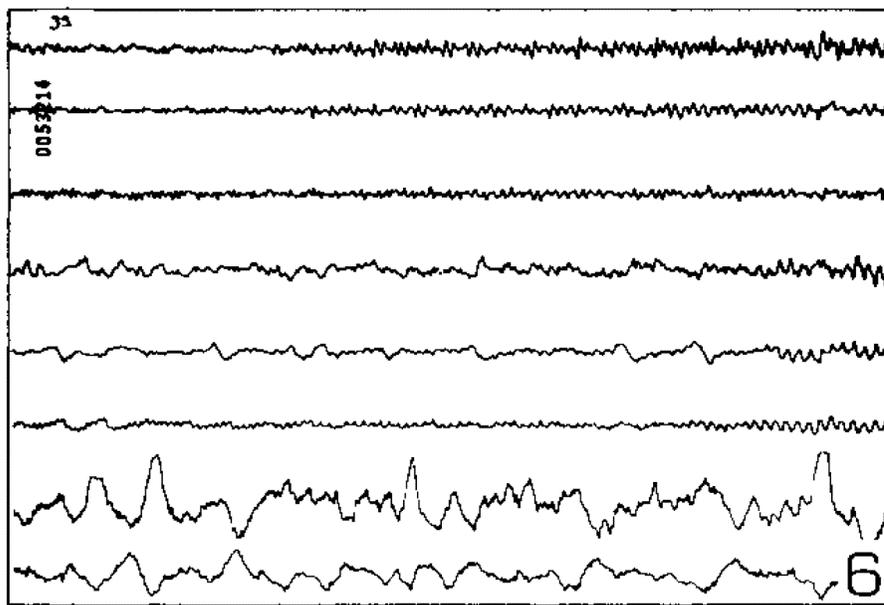
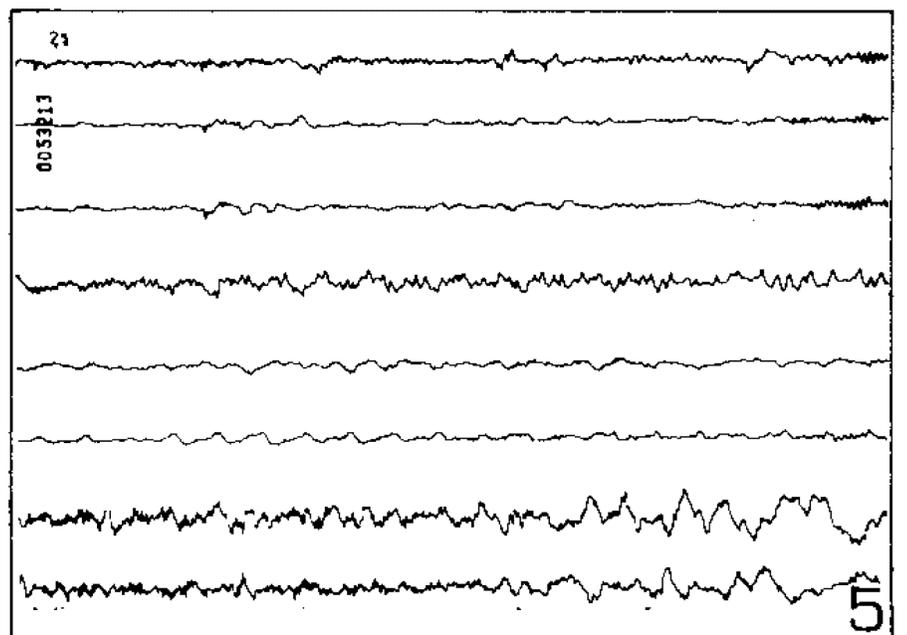
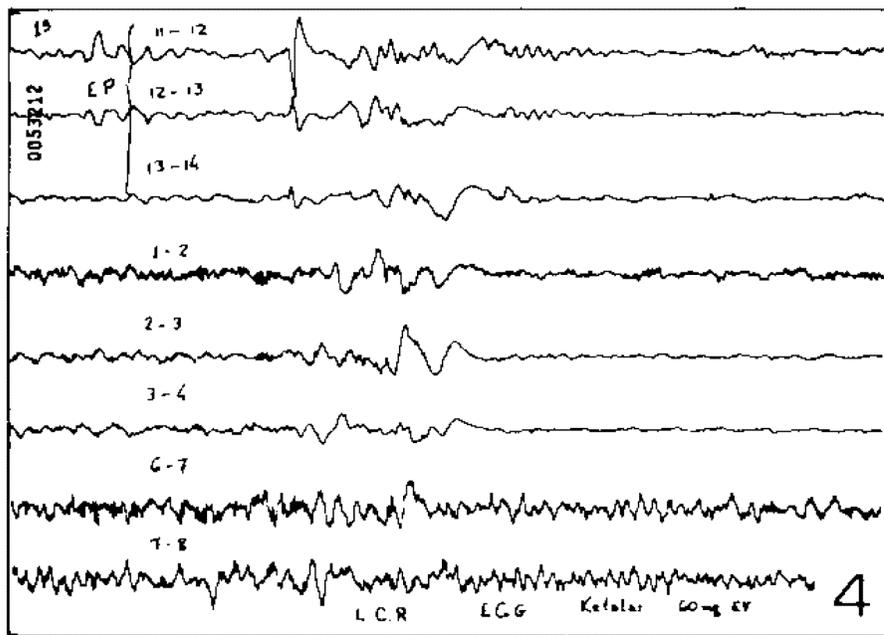
RESULTADOS

Grupo 1: LCR, 31.^a; MCDA, 25.^a; HJB, 21.^a

Os três pacientes deste grupo apresentavam história crônica (mínimo de 10 anos de evolução) de epilepsia temporal, exclusiva ou predominantemente unilateral. Um paciente com epilepsia temporal direita, um paciente com epilepsia temporal esquerda e outro com epilepsia bitemporal com predomínio marcado à esquerda. Todos os casos foram diagnosticados após múltiplos EEG de superfície e com eletrodos esfenoidais.

Durante a cirurgia, os pacientes foram anestesiados por Droperidol + Fentanil + Protóxido de Nitrogênio, e

foram submetidos, após a exposição do cortex fronto-temporal, a registros com eletrodos corticais e de profundidade (Figura 2). Durante o registro, foram realizadas injeções repetidas de quetamina, 40-60 mg venosa e observou-se, nos 3 casos, o aparecimento de crises eletrográficas focais, imediatamente após as injeções (traçados 4 e 5). Estas crises, em 2 pacientes (LCR e HJB) iniciaram-se por atividade ritmica na forma de espículas positivas repetitivas e ondas lentas monomorfas, assumindo aspecto de pós-descarga, iniciadas nas imediações da amígdala temporal, com propagação para outras áreas do lobo temporal estudado. Esta atividade, nos dois casos foi se-



Traçados 4, 5, 6 e 7 - Mesmo caso dos traçados 1, 2 e 3, mostrando o aparecimento de crise convulsiva do pleta, iniciada segundos após a injeção de quetamina, começando nos contactos profundos (11 e 12) e espalhando-se pelo lobo temporal.

guida por um período prolongado de descargas de espículas e múltiplas espículas acompanhadas de períodos de supressão elétrica, envolvendo as áreas ativadas na crise (traçados 5, 6, 7). Nos 2 casos, o pós-operatório imediato caracterizou-se por crises focais frequentes, nos 3 primeiros dias, apesar de altas doses de fenobarbital e difenilhidantoína, sendo somente controladas por altas doses de clonazepam venosa gota a gota.

No 2.º caso (MCPA) a anormalidade eletrocorticográfica não era limitada somente a porção anterior do lobo temporal estudado, envolvendo a amígdala, neocortex anterior do 1.º e 3.º giros temporais, e porção posterior do 1.º giro temporal. A administração de quetamina neste paciente provocou a intensificação da atividade epileptiforme na porção posterior do 1.º giro temporal (que também ocorreu após administração de metohexital e no neocortex do 1.º e 3.º giros temporais, nas suas porções anteriores, na forma de espículas com reversão de fase intracortical).

O pós-operatório tardio desses pacientes tem demonstrado melhora substancial; os pacientes LCR e MCPA apresentam raras crises e o paciente HJB apresenta-se sem crises após o período pós-operatório imediato, todos controlados por doses de anticonvulsivantes inferiores às do pré-operatório.

Grupo 2: PCS, 4.ª e ECG, 21.ª

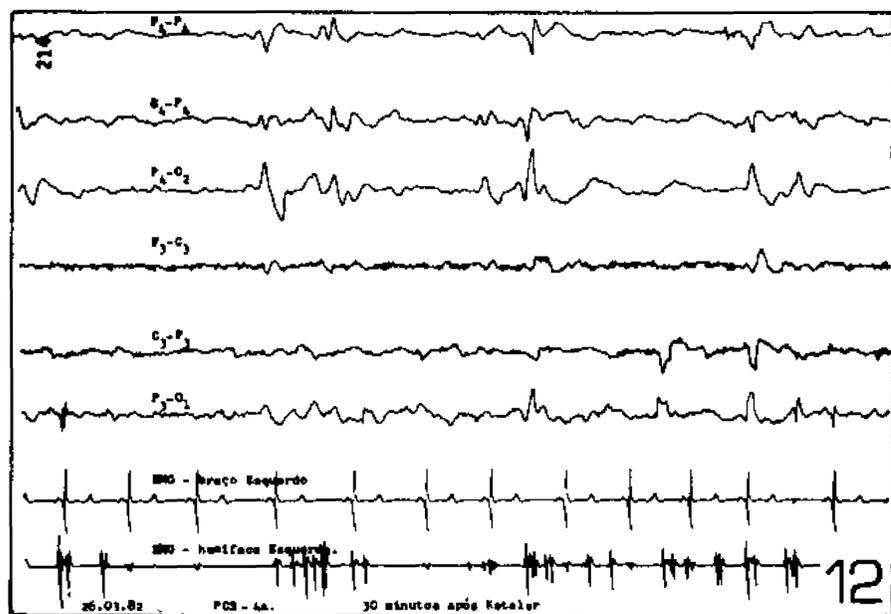
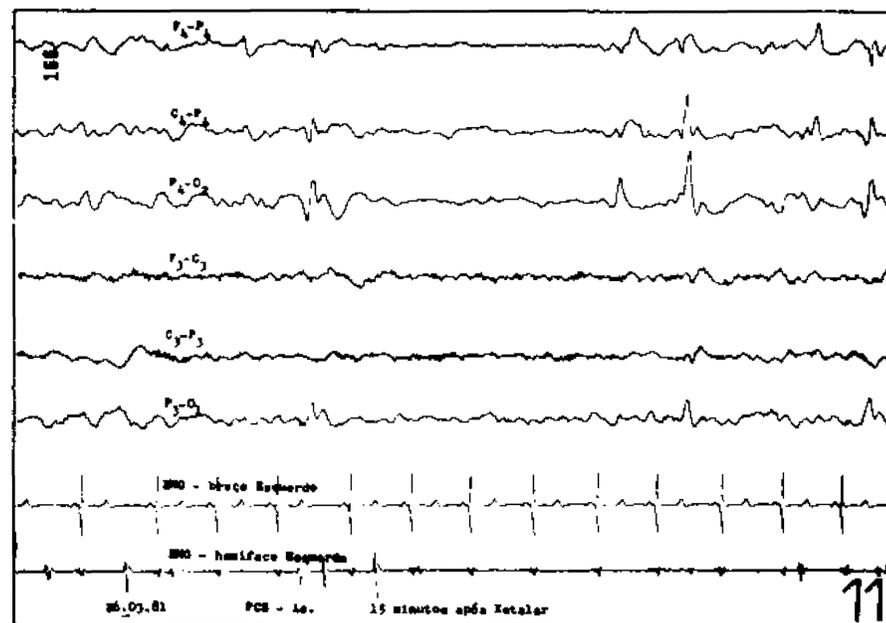
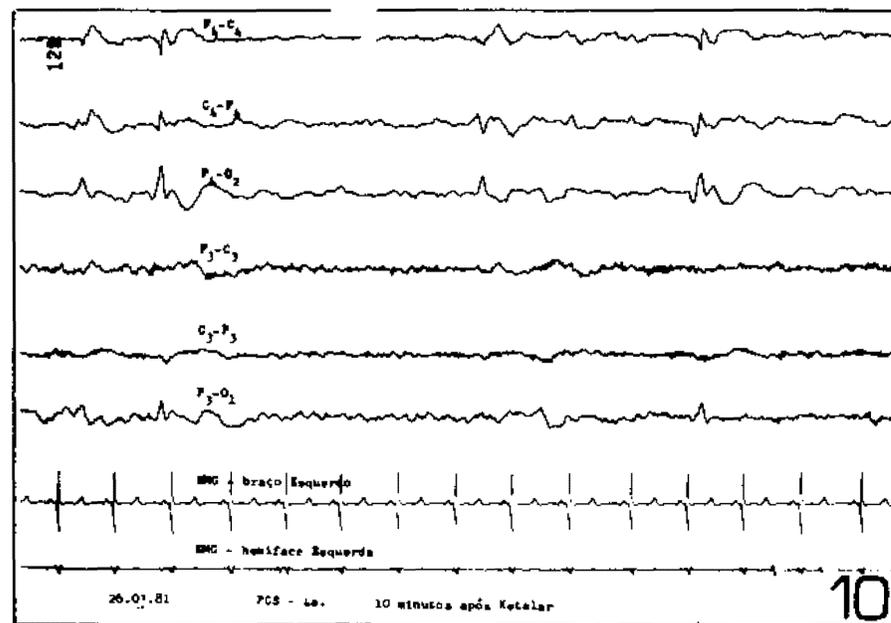
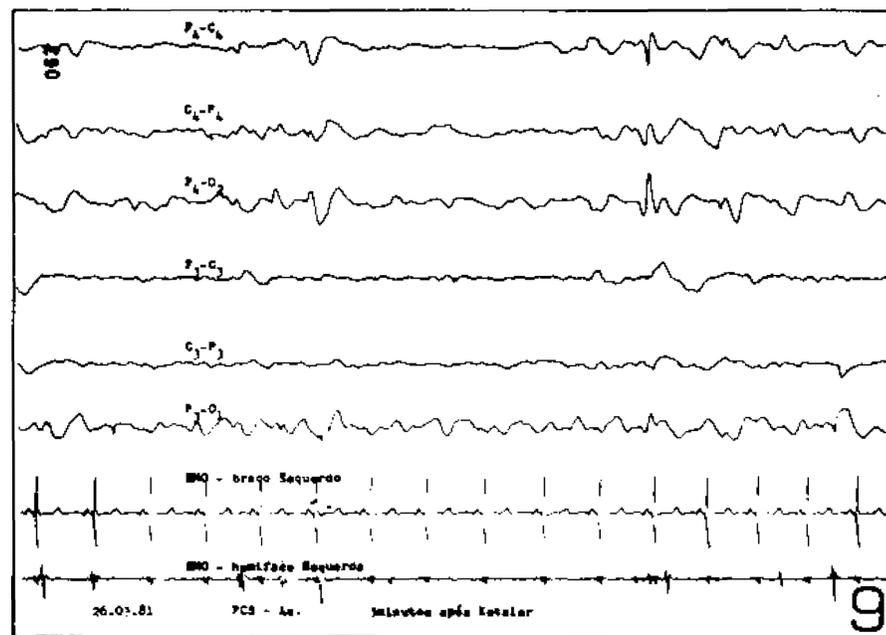
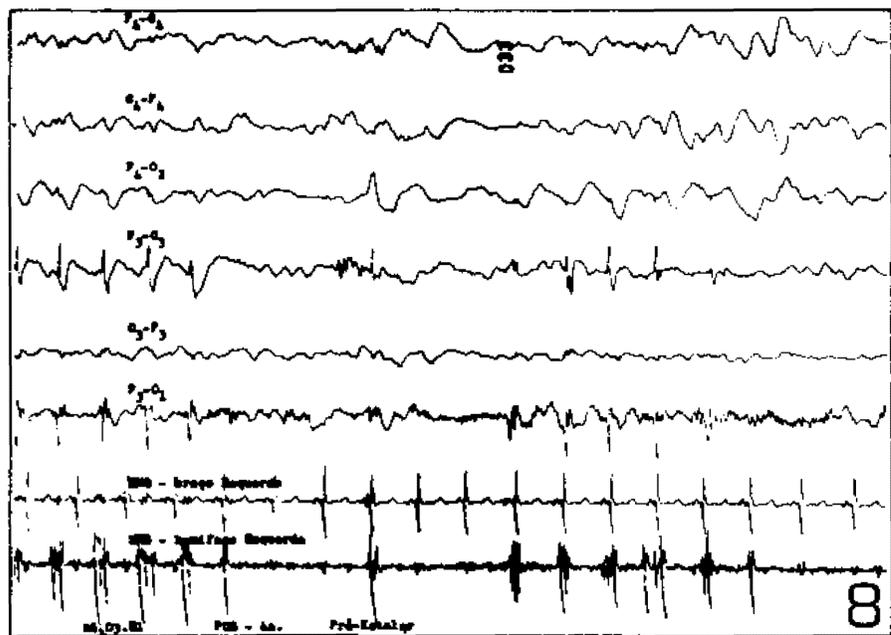
Apresentavam quadro de EPC, com crises somato-motoras focais contínuas predominando na hemiface e MSE,

após um período de evolução progressiva a partir de crises focais esparsas (período de 1.ª para PCS e 5.ª para ECG).

PCS apresentava Tomografia Computadorizada (TC) com atrofia cortico-subcortical fronto temporal direita; ECG apresentava área hipodensa pouco nítida, centro parietal direita.

Foram realizados repetidos estudos eletroencefalográficos que mostravam, em PCS, atividade de ondas lentas polimorfas, supressão de ritmo β , e atividade Sharp repetitiva no hemisfério direito, sugerindo alteração cortico-subcortical neste hemisfério, máximo parieto occipital. ECG apresentava atividade intermitente, pouco intensa, de ondas lentas e ondas Sharp de baixa amplitude, sobre a região centro-parieto-temporal direita. Nos dois casos, os traçados foram de difícil avaliação pela presença de artefatos devidos a potenciais musculares relativos a clonias repetitivas contínuas (traçado 8). Após a administração da quetamina, em ambos os casos, houve supressão das clonias, concomitante à acentuação da atividade epileptiforme já descrita, por um período aproximado de 20 minutos após a injeção de 40 mg IM (traçados 9, 10, 11 e 12).

Em ambos os casos, traçados eletroencefalográficos durante sono medicamentoso (secobarbital 100 mg via oral ou hidrato de cloral 1 mg via oral), mostraram também alterações em amplitude e frequência da atividade clônica, porém acompanhada da diminuição da atividade epileptiforme).



Traçados 8, 9, 10, 11 e 12 - Paciente com epilepsia parcial contínua. O traçado 8 mostra registro eletroencefalográfico antes da aplicação de quetamina, evidenciando atividade delta polimorfa no hemisfério direito e clonias repetitivas (eletromiografia) no dimídio esquerdo. A seqüência dos traçados 9, 10, 11 e 12 mostra o desaparecimento progressivo da atividade clônica após 5, 10 e 15 minutos da injeção da quetamina, com retorno da mesma após 30 minutos. Após a injeção da quetamina a atividade epileptiforme (espículas e ondas "sharp") é evidente no hemisfério direito.

PCS foi tratada medicamentosamente com clonazepam via oral - clobazan via oral tendo alta 2 meses após, com melhora do quadro. Nesta época, eletroencefalograma durante sono (hidrato de cloral) mostrava diminuição das clonias, que se tornaram episódicas, com desaparecimento da atividade de ondas lentas polimorfas no hemisfério direito. ECG foi submetida a topectomia frontal, para excisão de cisto aracnóide, na região somatomotora cortical, sobre área de microgiria. Houve cessação completa das crises, com quadro pós-operatório de hemiparesia esquerda acentuada, de predomínio braquial, que mostrou ligeira regressão.

Ambos os pacientes do grupo 2, apresentaram, no pós-operatório, alucinações auditivas e principalmente visuais,

que cederam em dois dias, apesar de estarem sob uso de benzodiazepínicos em altas doses (clonazepam).

DISCUSSÃO

Nos pacientes do grupo 1, epiléticos temporais crônicos, o efeito do cloridrato de quetamina foi o de induzir ativação de áreas epileptogênicas, sendo em dois pacientes semelhante à observada por estimulação elétrica em áreas profundas do lobo temporal e, em outra paciente, ativação de áreas corticais onde previamente se registrou atividade epileptiforme. Nestes casos não houve possibilidade de se observar comportamento convulsivo, provavelmente porque os pacientes estavam submetidos a outras medicações (nenhuma delas com efeito ativador de atividade epileptiforme demonstrado, nas doses usuais). Existiu uma associação estreita, no tempo, entre a injeção de quetamina e o aparecimento de atividade epileptogênica na forma de crise eletrográfica.

O efeito da quetamina provavelmente foi responsável pelas crises convulsivas pós-operatórias intensas, apresentadas por esses doentes. Essa afirmação baseia-se em observação pessoal de pacientes submetidos à ativação de focos epileptogênicos, durante a cirurgia, por outro tipo de droga, o metoexital sódico. Este medicamento, apesar de induzir atividade epileptogênica latente, não determina crises tão intensas e frequentes no período pós-operatório.

Este fato, mesmo tendo sido observado em condições particulares (uso de eletrodos de profundidade em pacientes de difícil controle), sugere a possibilidade de um efeito ativador do cloridrato de quetamina em áreas temporais epileptogênicas, o que eventualmente contra-indicaria o uso desta droga como anestésico em pacientes portadores de epilepsia temporal^{4,5,6,9}, apesar de alguns autores, como Celesia, Chen e Bamforth⁷, terem

observado efeitos diferentes, isto é, ausência de traçado característico ao EEG e de crises convulsivas.

Nos pacientes do grupo 2 observou-se acentuação da atividade epileptiforme neocortical pelo uso de quetamina concomitante à diminuição da atividade clônica, o que sugere uma ação diferencial da droga a níveis cortical e sub-cortical, com a provável presença de ativação de mecanismos epileptogênicos corticais, ao contrário do efeito de outros anestésicos gerais.

O estudo sugere que a quetamina, apesar da ativação de focos epileptógenos temporais deve ser usada com cautela, com essa finalidade, durante a cirurgia de epilepsia, pela possibilidade de prejudicar a evolução e o controle pós-operatório dos pacientes. Nos casos de epilepsia parcial, ela pode ser utilizada para facilitar a individualização do foco epilético, porém com a ressalva de que podem ocorrer alterações psíquicas devidas à droga.

Cremonesi E, Ragazzo P C, Lucas F J C, Manzano G M — Efeito do cloridrato de quetamina em epiléticos crônicos. *Rev Bras Anest*, 1984; 34: 1: 17 - 22.

A quetamina foi utilizada para estimulação de focos epiléticos durante a cirurgia para exérese de área epileptogênica em 3 pacientes com epilepsia temporal (grupo 2), e para o registro de atividade elétrica cerebral em 2 portadores de epilepsia focal (grupo 2).

Nos três pacientes do grupo 1, a droga desencadeou e agravou crises EEG e ECoG típicas de epilepsia. Nos dois casos de epilepsia focal, houve desaparecimento das crises psico-motoras pré-existentes e individualização do foco original, fenômenos que regrediram após 20 e 30 minutos.

Em todos os doentes houve aparecimento do traçado EEG típico do efeito da droga.

O período pós-operatório dos casos do grupo 1 caracterizou-se por crises convulsivas generalizadas e prolongadas, que cederam com altas doses de anticonvulsivantes.

Nos do grupo 2, as crises de epilepsia focal reapareceram, acompanhadas de alucinações auditivas e visuais, que regrediram em dois dias.

Unitermos: ANESTESIA: venosa; ANESTÉSICOS: venoso, quetamina; PATOLOGIA: epilepsia; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO: eletroencefalografia

Cremonesi E, Ragazzo P C, Manzano G M, Lucas F J C — Efecto del cloridrato de quetamina en epiléticos crônicos. *Rev Bras Anest*, 1984; 34: 1: 17 - 22.

La quetamina fué usada para estimulación de focos epiléticos durante la cirugía para exéresis de area epileptogénica en 3 pacientes con epilepsia temporal (grupo 2) y para el registro de actividade eléctrica cerebral en 2 portadores de epilepsia focal. (Grupo 2).

En los tres pacientes del grupo 1, la droga desencadenó y peoró crisis E E G y ECoG típicas de epilepsia. En los dos casos de epilepsia focal, hubo desaparecimento de las crisis psico-motoras pre existentes e indivualización del foco original, fenómenos que mejoraram después de 20 y 30 minutos.

En todos los enfermos hubo aparecimento del trazado EEG típico del efecto de la droga.

El período pos-operatório de los casos del grupo 1 se caracterizó por crisis convulsivas generalizadas, prolongadas, que cedieran con altas dosis de anticonvulsivantes.

En los del grupo 2 la crisis de epilepsia focal reaparecieron acompañadas de alucinaciones auditivas y visuales, que mejoraram en 2 dias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corsen G, Miyasaka M, Domino E F - Changing concepts in pain control during surgery. Dissociative anesthesia with CI-581. A progress report. *Anesth Analg*, 1968; 47: 746 - 758.
2. McCarthy D A, Chen G, Kaump D H - General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(0-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). *J. New Drugs*, 1965; 5: 21 - 33.
3. Winters W, Ferrer-Allado T, Guzman-Flores C - The cataleptic state induced by ketamine: A review of the neuropharmacology of anesthesia *Neuropharmacology*, 1972; 11: 303 - 315.
4. Winters W D - Epilepsy or anesthesia with ketamine. *Anesthesiology*, 1972; 36: 309 - 312.
5. Ferrer-Allado T, Sprechner V L, Dymond A - Eletroconvulsive phenomenon in human limbic and thalamic region induced by ketamine. *Anesthesiology*, 1973; 38: 333 - 344.
6. Bennett D R, Madsen T S, Jordam W S - Ketamine anesthesia in brain-damaged epileptics: Eletroencephalographic and clinical observations. *Neurology (Minneap)*. 1973; 23: 449 - 460.
7. Celesia G G, Chen R, Bamforth B J - Effects of ketamine in epilepsy. *Neurology (Minneap)*. 1975; 25: 169 - 172.

8. Corsen G, Little S C, Tavakoli M – Ketamine epilepsy. *Anesth Analg*, 1974; 53: 319 - 335.
9. Devore G R, McQueen J K, Woodbury D M – Ketamine hydrochloride and its effect on a chronic cobalt epileptic cortical focus. *Epilepsia*. 1976; 17: 111 - 117.
10. Manohar S, Maxwell D, Winters W D – Development of EEG seizure activity during and after chronic ketamine administration in the rat. *Neuropharmacology*, 1972; 11: 819 - 826.
11. Cremonesi E, Rodrigues I J – Convulsão experimental com a quetamina. Interação com estimulantes e dppressores do sistema nervoso central. XXVIII Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Revife, outubro de 1981.

Resumo de Literatura

RESPOSTAS CARDIOVASCULARES AO VERAPAMIL DURANTE CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Foram estudados os efeitos cardiovasculares do verapamil durante cirurgia de revascularização do miocárdio, em pacientes com função ventricular normal submetidos a anestesia com morfina-diazepam-óxido nítrico. Previamente à canulação atrial para Circulação Extracorpórea, os pacientes do grupo de estudo receberam verapamil 0,075 mg. kg⁻¹ e os do grupo controle receberam igual volume do respectivo solvente. O verapamil produziu reduções rápidas de: resistência vascular sistêmica, pressão arterial sistêmica índice de trabalho ventricular esquerdo. O espaço PR aumentou ligeiramente e dois pacientes desenvolveram bloqueio cardíaco de 1.º grau. Não houve alterações significativas de: frequência cardíaca, índice cardíaco, pressão de oclusão capilar pulmonar, PVC e índice de trabalho ventricular direito. No grupo controle, nenhuma destas variáveis cardiovasculares sofreu alteração. Os níveis sanguíneos de verapamil atingiram seu valor máximo 0,5 minuto após a administração venosa da droga e passaram a declinar rapidamente a partir daí. Os pacientes de ambos os grupos toleraram satisfatoriamente a cirurgia e o período pós-operatório imediato, sem problemas hemodinâmicos. Os autores concluem que o verapamil pode ser administrado com segurança antes da Circulação Extracorpórea, em pacientes com boa função ventricular anestesiados com técnica baseada em narcóticos.

*(Kates R A, Kaplan Q A - Cardiovascular responses to verapamil during coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 1983; 62: 821 - 826).*

COMENTÁRIO: *Os bloqueadores de entrada de cálcio para o interior da célula têm sido utilizados com frequência crescente no tratamento clínico de cardiopatas. Este estudo mostra que a administração aguda de uma destas substâncias durante cirurgia de revascularização do miocárdio, não só reduz o índice de trabalho ventricular esquerdo (melhorando assim o balanço entre MVO₂ e suprimento de O₂ para o miocárdio) como é desprovida de alterações hemodinâmicas importantes. Resta considerar que estas observações foram realizadas na vigência de anestesia com narcóticos, em pacientes com função ventricular preservada. São necessárias novas determinações, em pacientes anestesiados com agentes inalatórios potentes e/ou com má função ventricular, antes de que a droga possa ser utilizada com segurança em todos estes procedimentos. (Nocite J R).*