

Quetamina em Infusão Contínua Associada ao Óxido Nitroso em Anestesia para Intervenções Intra-Abdominais ‡

José Roberto Nocite, EA ¶, Manoel Emboaba Costa Neto, EA §, Antonio Marcos Machado Nunes † & Antonio Argolo Sampaio Filho ‡

Nocite J R, Neto M E C, Nunes A M M, Filho A A S – Quetamina em infusão contínua associada ao óxido nitroso em anestesia para intervenções intra-abdominais. Rev Bras Anest 31: 3: 211 - 215, 1981

Foram observados vinte e cinco pacientes anestesiados com diazepam, quetamina em infusão contínua e óxido nitroso/oxigênio a 50%, submetidos a intervenções intra-abdominais eletivas. Manteve-se ventilação controlada mecânica em sistema com reinalação em todos os casos. O consumo de quetamina para manutenção de plano adequado de anestesia decresceu com a duração do procedimento: 96 µg/kg/min na primeira hora, 57 µg/kg/min na segunda e 49 µg/kg/min na terceira. Ocorreram oscilações mínimas da pressão arterial e da frequência cardíaca, sempre inferiores a 20% dos valores iniciais. A avaliação da recuperação pós-anestésica pelo método de Aldrete e Kroulik mostrou índices seguros: a) em apenas um paciente na chegada à Sala de Recuperação; b) em 75% dos casos ao final da primeira hora; c) em 90% dos casos ao final da segunda hora; d) em 100% dos casos ao final da terceira hora. Ocorreram manifestações psicotomiméticas em um paciente e amnésia em todos. O método é útil, especialmente nos casos em que se deseja evitar o emprego de halogenados e de drogas com potente ação depressora cardiovascular e/ou respiratória.

Unitermos: ANESTÉSICO: gasoso, inalatório, óxido nitroso; ANESTÉSICO: venoso, quetamina.

A O LADO DE indiscutível ação analgésica, a quetamina pode induzir fenômenos psicodislépticos e efeitos excitatórios cardiovasculares que frequentemente limitam seu emprego em anestesia.

‡ Trabalho realizado no Serviço de Anestesia (CET-SBA) da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP

¶ Chefe do Serviço e Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva, SP

§ Membro do CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto

† Médico Estagiário do CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto em 1979 - 80

Correspondência para José Roberto Nocite
Caixa Postal 707 - 14100 Ribeirão Preto, SP

Recebido em 30 de dezembro de 1980

Aceito para publicação em 29 de abril de 1981

© 1981, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Vários fármacos têm sido utilizados com a finalidade de evitar estes efeitos indesejáveis. Os diazepínicos reduzem a incidência de delírio, sonhos desagradáveis e reações psicomotoras^{4, 10, 21}, podendo também, em determinadas condições, reduzir a intensidade das manifestações de excitação cardiovascular¹³. O droperidol tem sido preconizado por alguns autores para reduzir os efeitos excitatórios cardiovasculares³ e por outros para controlar os efeitos psicotomiméticos da quetamina².

Não obstante, nenhuma destas drogas consegue eliminar totalmente os efeitos colaterais indesejáveis da quetamina e o problema continua aberto a investigações.

No presente estudo, procuramos observar as características da anestesia obtida com infusão contínua de quetamina associada a óxido nitroso/oxigênio, com atenção especial para os seguintes pontos: 1 - consumo de quetamina para manutenção de plano adequado de anestesia; 2 - incidência e intensidade das respostas cardiovasculares; 3 - características da recuperação pós-anestésica; 4 - incidência de manifestações psicotomiméticas; 5 - ocorrência de amnésia com relação a eventos transoperatórios.

METODOLOGIA

Foram observados vinte e cinco pacientes submetidos a intervenções intra-abdominais (gastrectomias, colecistectomias com ou sem exploração de vias biliares, histerectomias), sendo treze do sexo masculino e doze do feminino. As idades variaram entre 20 e 70 anos (média etária 41 anos) e os pesos entre 46 e 83 kg (média ponderal 61 kg). Todos apresentavam estado físico 1 ou 2 (ASA), tendo sido excluídos do estudo: a) portadores de hipertensão arterial; b) indivíduos com passado de acidente vascular cerebral; c) epiléticos; d) hipertireoideanos; e) alcoólatras; f) psicopatas.

A medicação pré-anestésica consistiu em diazepam (10 mg) e atropina (0,5 mg) por via muscular quarenta e cinco minutos antes do procedimento, em todos os casos.

A indução foi obtida com diazepam (0,2 mg/kg) seguido, cinco minutos depois, de quetamina (2,0 mg/kg), sempre pela via venosa. Praticou-se intubação orotraqueal em todos os casos, após injeção venosa de succinilcolina (1,0 mg/kg) e ventilação com oxigênio a 100% sob máscara e balão.

A manutenção foi obtida com infusão venosa contínua de solução de quetamina a 0,1% em soro glicosado 5%, associada à inalação de mistura gasosa óxido nitroso/oxigênio a 50%. A velocidade do gotejamento da solução de quetamina era regulada no sentido de se evitar: a) lacrimejamento; b) sudorese; c) midríase; d) movimentação do paciente.

Procurou-se manter relaxamento muscular com alcurônio na dose inicial de 0,2 mg/kg e em doses fracionadas da ordem de 1/3 da inicial, quando necessárias. Os pacientes foram mantidos sob ventilação controlada mecânica em sistema com reinalação, utilizando-se volume corrente de 10 ml/kg e frequência de 10 - 12 ciclos/min.

A administração de fluidos durante a cirurgia fez-se de acordo com o esquema proposto por Jenkins e Giesecke¹¹, adotado como rotina em nosso Serviço: 12 - 15 ml/kg na primeira hora e 6 - 10 ml/kg daí por diante. Utilizamos solução salina balanceada (Isolyte) com glicose a 5%, descontando do total calculado o volume de líquido administrado sob a forma de solução glicosada a 5% contendo quetamina.

Foram monitorizados os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica (esfigmomanômetro, método auscultatório) bem como a frequência cardíaca (estetoscópio precordial) durante todo o procedimento.

Ao final da cirurgia, interrompiam-se o gotejamento da solução de quetamina e a inalação de óxido nitroso, administrando-se oxigênio a 100% por aproximadamente cinco minutos. Procedia-se à descurarização com atropina/neostigmina, medindo-se a seguir os valores de volume minuto respiratório e frequência respiratória com o auxílio de um Ventilômetro de Wright. A extubação traqueal foi praticada sempre na sala de cirurgia, sendo os pacientes encaminhados então à Sala de Recuperação Pós-Anestésica. Nesta, a avaliação da recuperação era efetuada segundo o método proposto por Aldrete e Kroulik¹, em quatro ocasiões; chegada à SRPA, primeira hora, segunda hora, terceira hora. Foi anotado também, em todos os casos, o tempo de despertar, contado a partir do término da cirurgia.

Foi pesquisada a ocorrência de manifestações psicotoxímicas no período de recuperação pós-anestésica. Vinte e quatro horas após o término da cirurgia, os pacientes eram indagados sobre a ocorrência de amnésia com relação a eventos transoperatórios.

RESULTADOS

No quadro I podemos observar o consumo de quetamina no decorrer do procedimento bem como a duração das cirurgias. Verifica-se que para a duração média de 141 minutos, o consumo do anestésico foi da ordem de 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ na primeira hora, 57 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ na segunda e 49 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ na terceira hora. Este último valor alterou-se pouco na quarta hora em cirurgias cuja duração ultrapassou 180 minutos.

No quadro II podemos observar a evolução dos valores médios de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca.

A ventilometria ao final do procedimento acusou os seguintes valores: a) volume minuto respiratório variando entre 3500 e 9200 ml, com média de 6900 ml; b) frequência respiratória variando entre 10 e 28 ciclos/min, com média de 18 ciclos/min.

Os resultados da avaliação da recuperação pós-anestésica pelo método de Aldrete e Kroulik podem ser observados na Figura 1. Os percentuais de pacientes que obtiveram graus iguais ou superiores a 8 evoluíram da seguinte maneira: 4% na chegada à Sala de Recuperação; 75% ao final da primeira hora; 92% ao final da segunda hora; 100% ao final da terceira hora.

QUADRO I - Consumo de quetamina e duração das cirurgias

	LIMITES	X
DURAÇÃO DAS CIRURGIAS (MIN)	60 - 230	141
CONSUMO NA PRIMEIRA HORA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	72 - 116	96
CONSUMO NA SEGUNDA HORA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	33 - 102	57
CONSUMO NA TERCEIRA HORA ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	21 - 74	49

X = Média

QUADRO II – Variações médias da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) antes e durante a cirurgia

	ANTES $\bar{X} \pm DP$	30 MIN $\bar{X} \pm DP$	60 MIN $\bar{X} \pm DP$	120 MIN $\bar{X} \pm DP$
PAS (kPa)	17,0 ± 1,6	18,4 ± 1,9	18,0 ± 1,9	18,2 ± 2,0
(mm Hg)	128 ± 12,5	138 ± 14,8	135 ± 14,5	137 ± 15,2
PAD (kPa)	11,0 ± 1,3	12,2 ± 1,4	12,0 ± 1,4	12,2 ± 1,3
(mm Hg)	83 ± 9,8	92 ± 10,5	90 ± 10,8	92 ± 10,2
FC (bpm)	86 ± 6,6	94 ± 9,2	92 ± 8,8	90 ± 8,6

 \bar{X} = Média

DP = Desvio Padrão

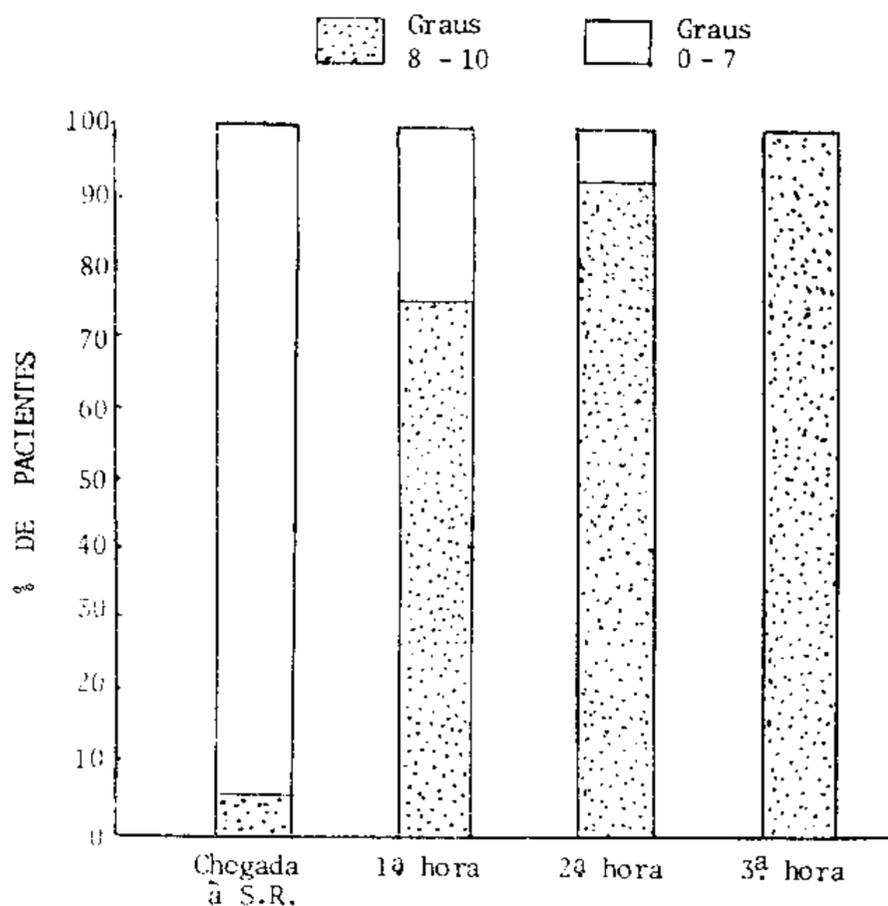


Fig 1 Avaliação seriada da recuperação pós-anestésica.

O tempo de despertar oscilou entre 18 e 126 minutos, com média de 49 minutos.

Ocorreram reações psicotomiméticas na emergência da anestesia em um caso. Tratava-se de paciente do sexo masculino, 49 anos, submetido à gastrectomia, que apresentou delírio, agitação e gritos na Sala de Recuperação. Após despertar não se lembrou do ocorrido.

Registrou-se amnésia relativa a eventos transoperatórios em todos os casos.

DISCUSSÃO

Diversas combinações farmacológicas têm sido utilizadas no sentido de controlar os fenômenos psicotomi-

méticos e os efeitos excitatórios cardiovasculares desencadeados pela quetamina. Com relação aos primeiros, parecem ser devidos a ativação do sistema límbico: existe uma dissociação de efeitos centrais da droga, com depressão da atividade funcional do sistema neocorticolámbico e ausência de depressão ou excitação de tálamo e hipotálamo, partes integrantes do sistema límbico^{7, 14}.

Os efeitos excitatórios cardiovasculares parecem ser causados por aumento da liberação de catecolaminas e/ou inibição da recaptção de catecolaminas pelos terminais adrenérgicos, estimulação cardíaca por dessensibilização do reflexo do seio carotídeo, algum grau de bloqueio vagal^{5, 6, 12, 15, 20}. Já foi demonstrada elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas após administração de quetamina^{19, 22}.

O diazepam, atuando ao nível do sistema límbico, tende a diminuir a incidência e a intensidade dos fenômenos psicotomiméticos⁴. Por outro lado, Kumar e cols¹³ demonstraram ausência de variação dos níveis plasmáticos de catecolaminas em pacientes anestesiados com quetamina, quando esta era precedida por diazepam. Todos estes fatos falam a favor de minimização dos efeitos excitatórios sobre o SNC e cardiovasculares pelo diazepam, quando administrado em doses adequadas.

No presente estudo, encontramos baixa incidência de fenômenos psicotomiméticos na fase de emergência bem como oscilações mínimas da pressão arterial e da frequência cardíaca, sempre inferiores a 20% dos valores iniciais. O diazepam administrado antes da quetamina deve ter contribuído para estes resultados. Não se deve descartar, entretanto, a importância do óxido nítrico para a estabilização da anestesia. Tanto o óxido nítrico como a quetamina pertencem ao grupo de agentes com ação cataleptóide sobre o SNC; não obstante, enquanto a quetamina pode induzir excitação do SNC a partir do segundo estágio de anestesia, o óxido nítrico tende a

manter indefinidamente o estado de catalepsia⁹, contrabalançando os efeitos daquela. Por outro lado, estudos realizados no homem indicam que o óxido nitroso, a partir de concentrações da ordem de 40%, apresenta pequena mas significativa depressão da função ventricular⁸, o que poderia atenuar os efeitos cardiovasculares excitatórios da quetamina quando ambos os anestésicos são associados.

A queda progressiva do consumo de quetamina para manutenção de plano adequado de anestesia fala a favor de algum grau de acúmulo no organismo, com manutenção de níveis plasmáticos efetivos. Após administração por qualquer via, as concentrações mais elevadas da droga encontram-se no fígado, no tecido adiposo e no rim¹⁸. Ela sofre biotransformação, da qual resultam quatro metabolitos, todos com fraca atividade anestésica (cinco a dez vezes menor que a da quetamina). O processo de biotransformação ocorre principalmente no fígado. Não obstante, há indícios de que ela possa ocorrer em outros sítios orgânicos, uma vez que o emprego da droga em pacientes com lesão hepática não se acompanha de prolongamento do efeito anestésico¹⁷.

Os valores obtidos para a ventilometria ao final do procedimento foram satisfatórios, denotando ausência

de depressão respiratória significativa com a técnica. Não obstante, na chegada à Sala de Recuperação pós-anestésica, apenas um paciente (4% dos casos) apresentou índice tido como seguro (igual ou superior a 8) de acordo com o método de avaliação proposto por Aldrete e Kroulik. A evolução da recuperação pós-anestésica foi boa, com 75% dos pacientes alcançando índices seguros na primeira hora e todos atingindo-os ao final da terceira hora.

O achado da amnésia relativa a eventos trans-operatórios em todos os casos estudados corrobora observações de Pandit e cols¹⁶ que encontraram inclusive correlação entre a incidência da amnésia e a dose total de quetamina administrada.

Concluindo, podemos dizer que a anestesia com associação de óxido nitroso e infusão contínua de quetamina é útil, especialmente nos casos em que se deseja evitar o emprego de agentes halogenados e de drogas com potente ação depressora cardiovascular e/ou respiratória. Embora a incidência de fenômenos psicotomiméticos na fase de recuperação não seja reduzida a zero, ela é bastante diminuída. Boa analgesia e apreciável estabilidade cardiovascular são vantagens definidas da técnica.

Nocite J R , Neto M E C , Nunes A M M , Filho A A S – Anesthesia with continuous infusion of ketamine and inhalation of nitrous oxide for intra-abdominal operations. Rev Bras Anest 31: 3: 211 - 215, 1981

Twenty-five patients, proposed for intra-abdominal surgeries, were anesthetized with diazepam, ketamine in continuous infusion and inhalation of nitrous oxide/oxygen 50%. Automatic ventilation was maintained in all cases.

Good pattern of anesthesia was achieved with decreasing rates of infusion of ketamine throughout the procedure: 96 µg/kg/min on first hour, 57 µg/kg/min on second hour and 49 µg/kg/min on third hour. Minimal variations in blood pressure and cardiac rate were observed. Evaluation of postanesthetic recovery with the method proposed by Aldrete and Kroulik disclosed top or safe scores in 4% of patients on arrival to Recovery Room, 75% on first hour, 90% on second hour and 100% on third hour. Emergency psychotomimetic reactions occurred in one patient and amnesia in all patients.

The method seems useful whenever one wants to avoid halogenated agents and drugs with potent cardiorespiratory depressant effects in anesthesia.

Key - Words: ANESTHETIC: gaseous, inhalation, nitrous oxide; ANESTHETIC: intravenous, ketamine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldrete J A , Kroulik D – A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 49: 924 - 934, 1970.
2. Becsey L , Malamed S , Radnay P , Foldes F F – Reduction of the psychotomimetic and circulatory side-effects of ketamine by droperidol. *Anesthesiology* 37: 536 - 541, 1972.
3. Bovill J G , Dundee J W – Attempts to control the cardiostimulatory effect of ketamine in man. *Anaesthesia* 27: 309 - 312, 1972.
4. Coppel D L , Bovill J G , Dundee J W – The taming of ketamine. *Anaesthesia* 28: 293 - 296, 1973.
5. Duarte D F , Gandolfi N S , Israel F.º G – Avaliação da participação adrenérgica nas alterações tensionais provocadas pela quetamina. *Arp Cat Med* 4: 115 - 119, 1975.
6. Duarte D F , Calixto J B , Aucélio J G – Efeitos da quetamina sobre a captação e a liberação de noradrenalina pelos terminais adrenérgicos de canais diferentes de rato. *Rev Bras Anest* 28: 274 - 292, 1978.
7. Dundee J W , Wyant G M – *Intravenous Anaesthesia*. Churchill Livingstone, Edinburgg , London, 1974: 219 - 247.
8. Eisele J H , Smith N T – Cardiovascular effects of 40 per cent nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 51: 956 - 962, 1972.
9. Evans D E N – Anesthesia and the epileptic patient : a review. *Anaesthesia* 30: 34 - 45, 1975.
10. Galloon S – Ketamine for dilatation and curettage. *Canad Anaesth Soc J* 18: 600 - 605, 1971.
11. Jenkins M T , Giesecke A H – Balanced slat solutions in clinical anesthesia. *Refresher Courses in Anesthesiology*, The ASA Inc, Philadelphia 2: 107 - 116, 1974.
12. Koehntop D E , Liao J C , Van Bergen F H – Effects of pharmacologic alterations of adrenergic mechanisms by cocaine, tropolone, aminophylline and ketamine on epinephrine - induced arrhythmias during halothane - N₂O anesthesia. *Anesthesiology* 46: 83 - 88, 1977.

13. Kumar S M , Kothary S P , Zsigmond E K – Plasma free norepinephrine and epinephrine concentrations following diazepam - ketamine induction in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesth Scand* 22: 595 - 597, 1978.
14. Ngai S H , Cheney D L , Finck D – Acetylcholine concentrations and turnover in rat brain structures during anesthesia with halotane, enflurane and ketamine. *Anesthesiology* 48: 4 - 10, 1978.
15. Nocite J R , Vicchi F L , Magaldi A J B – Influência das adrenais sobre as respostas cardiovasculares da quetamina. *Rev Bras Anest* 28: 263 - 273, 1978.
16. Pandit S K , Dundee J W , Bovill J G – Clinical studies of induction agents. XXXVIII: Amnesic action of ketamine. *Br J Anaesth* 43: 363 - 364, 1971.
17. Schaps D , Hauenschild J – The use of ketamine in patients with liver damage. *Anaesthetist* 26: 172 - 175, 1977.
18. Saint - Maurice C , Sansoy N – La ketamine. *Encycl Med Chir (Paris) Anesthésie - Réanimation*, 36 305 B-30, 1977.
19. Takki S, Nikki P , Jaatela A – Ketamine and plasma catecholamines. *Br J Anaesth* 44: 1318 - 1322, 1972.
20. Traber D L , Wilson R D – Involvement of sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth Analg* 48: 248 - 252, 1968.
21. Venturini A H , Parietti A , Gimenez J C – Flunitrazepam (Ro 5 - 4200) - nuevo derivado benzodiazepínico. Estudio comparativo doble ciego com el dizepam para controlar las reacciones psicomotoras de la ketamina. *Rev Esp de Anest y Rean* 24: 335 - 376, 1977.
22. Zsigmond E K , Kelsch R C , Kothary S P , Vandnay L – Concentração de noradrenalina livre no plasma durante indução com quetamina. *Rev Bras Anest* 22: 443 - 451, 1972.

Resumo de Literatura

MECANISMO DO ACÚMULO DE MEPERIDINA NO SUCO GÁSTRICO EFEITO DE ANTIÁCIDOS

A meperidina acumula-se rapidamente no suco gástrico após administração venosa, podendo as concentrações gástricas alcançarem níveis cem vezes superiores às plasmáticas.

Neste trabalho, foi estudado em 15 pacientes o efeito do pH sobre o grau de sequestro da meperidina pelo suco gástrico. Os pacientes com altas concentrações de ion H no suco gástrico (baixos pH) mostraram maior acúmulo com o tempo. Em pH inferior a 5, a concentração de meperidina no suco gástrico geralmente atingiu valores de 100 µg/ml dentro de sessenta minutis após a administração de 200 mg da droga por via venosa. Em pH superior a 7, as concentrações gástricas de meperidina permaneceram baixas, sendo apenas ligeiramente superiores às plasmáticas.

A explicação para o fato é a seguinte: a meperidina ioniza-se melhor em soluções de baixo pH, uma vez que seu pH é 8,7. Assim, a meperidina não-ionizada, atravessando a mucosa gástrica, cai no suco gástrico. Se o pH aí é baixo, ela ioniza-se e não pode voltar através da membrana (partícula ionizadas atravessam mal membranas biológicas).

A administração de substâncias alcalinas por via oral pode ser um método prático para prevenir o seqüestro de meperidina pelo estômago: maior quantidade da droga fica disponível para os órgãos-alvo e evitam-se assim os efeitos secundários da reabsorção da droga no intestino.

*(Trudnowski RJ & Gessner T – Mechanism for gastric accumulation of meperidine and effect of antacid. *Canad Anaesth Soc J* 27: 496 -499, 1980.)*

COMENTÁRIO: Este trabalho demonstra que a alcalinização do suco gástrico pode diminuir o seqüestro da meperidina pelo mesmo e, tornando disponível maior concentração plasmática da droga, pode reduzir a dose total necessária à obtenção dos efeitos desejados. (Nocite JR).

DIMETIL SULFOXIDO NA LESÃO CEREBRAL EXPERIMENTAL EM COMPARAÇÃO COM O MANITOL

Os efeitos favoráveis do manitol sobre o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebrais e a sobrevivência de animais após ferimento por projétil é bem conhecida. Os autores compararam esses efeitos, relatados na literatura, aos induzidos pelo dimetil sulfoxido (DMSO). Estudaram 7 macacos resus adultos, anestesiados com fenciclidina (1 - 2 mg/kg, submetidos à lesão cerebral por projétil. Nesses animais estudaram o efeito do DMSO, (0,5 mg/kg), administrado em doses sucessivas cada 15 minutos, (sempre que a pressão intracraniana subia além de 20 mm Hg) sobre a pressão de perfusão cerebral, resistência vascular cerebral, diferença arterio-venosa de oxigênio, consumo de oxigênio pelo cérebro e capacidade de produção cerebral de lactato. Todas as observações foram repetidas após 1,10 e 30 minutos e cada hora até a morte do animal ou até 6 horas.

Os resultados mostraram que o DMSO determina uma elevação maior da pressão arterial, pressão de perfusão e fluxo sanguíneo cerebrais, e metabolismo oxidativo, quando comparado com os efeitos do manitol e com animais não tratados.

(Dimethyl sulfoxide in experimental brain injury, with comparison to mannitol. FD Brown, L M Johns & S Mullan. J. Neurosurgery 53, 58 - 62, 1980).

COMENTÁRIO: Os autores comparam os resultados com os de grupos de animais tratados com manitol ou não tratados. Mas esses grupos não são descritos na metodologia.

Sugerem que o efeito benéfico do DMSO seja por estabilização das membranas dos lisossomos, ação anti-edema, aumento da difusão de oxigênio e outros efeitos. Parece-me que os mecanismos de ação, comentados pelo autor ou citados por ele da literatura, são comuns a várias drogas sugeridas como eficientes no tratamento de doentes com trauma craniano. É o caso dos barbitúricos, da glicerina, dos corticoesteróides e outros mais. O campo de estudo permanece ainda nebuloso, sendo necessário muitos estudos para serem esclarecidos as numerosas indagações a respeito. (Cremonesi E)