

Ação do Etomidato sobre os Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral de Ratos

E. Cremonesi, TSA¹, O.L.M. Cruz², N. Mizumoto³, I.J. Rodrigues⁴ & W. Cossermelli⁵

Cremonesi E, Cruz O L M, Mizumoto N, Rodrigues I J, Cossermelli W — Effects of etomidate on the auditory brainstem evoked potentials in rats.

The effects of etomidate (5 mg.kg⁻¹) and sodium pentobarbital (40 mg.kg⁻¹) were compared in 27 male adult rats. All animals received both drugs intraperitoneously in two different sessions. There was no statistical differences between etomidate and pentobarbital effects on the auditory brainstem response, with the exception of an increase in the amplitude on II and V waves. We concluded that etomidate has no depressive action on the auditory brainstem evoked response.

Key-Words: ANESTHETICS: intravenous, etomidate; ANIMAL: rats; EAR: auditory evoked potential; HYPNOTICS: barbiturate, pentobarbital, venoso

Os potenciais auditivos evocados correspondem à resposta elétrica evocada, das vias auditivas ascendentes. As técnicas de potenciais evocados auditivos baseiam-se no fato de que qualquer estímulo sonoro de intensidade suficiente ativa o órgão sensitivo periférico (cóclea), gerando uma atividade elétrica (potencial), que é transmitida seqüencialmente por vias auditivas específicas até o córtex auditivo. Elas derivam da captação limitada em relação ao tempo e promediação computadorizada dos potenciais gerados pela ativação sucessiva das vias auditivas ascendentes (núcleos e tratos), em resposta ao estímulo mecânico auditivo padronizado do ouvido (em

geral cliques)^{1, 2}. Os potenciais que ocorrem nos 10 ms imediatamente após o estímulo são denominados potenciais precoces e são constituídos por ondas variáveis quanto ao seu número, latência, amplitude e configuração de acordo com a espécie animal^{3, 4}.

De uma maneira geral, adota-se como localização das ondas dos potenciais evocados precoces, as seguintes estruturas⁵⁻⁸.

- Onda I — núcleo acústico
- Onda II — núcleo coclear do bulbo
- Onda III — oliva protuberancial
- Onda IV — núcleo ventral do lemnisco lateral
- Onda V — tubérculo quadrigêmio posterior
- Onda VI — corpo geniculado
- Onda VII — radiação acústica

Os potenciais auditivos são utilizados atualmente em clínica para a avaliação da integridade das vias auditivas ascendentes, desde o tronco cerebral até o córtex auditivo e áreas correlatas. Assim, servem para a mensuração da acuidade em pacientes não cooperativos (crianças e adultos com disfunção cerebral). Também são empregados para estudo da integridade das vias auditivas em procedimentos que envolvem manipulação dos nervos cranianos V, VII, IX, em cirurgias vasculares intra e extracranianas, cirurgias de aneurismas intracranianos e cirurgias com circulação extracor-

Trabalho realizado na Disciplina de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da USP

1 Professor Livre-Docente

2 Médico Pós-Graduando de Otorrinolaringologia

3 Médico Pós-Graduando de Farmacologia

4 Preparadora

5 Professor Titular

Correspondência para Eugesse Cremonesi
Rua Dr. José de Moura Rezende, 165
05517 - São Paulo, SP

Recebido em 22 de novembro de 1985
Aceito para publicação em 17 de junho de 1986
© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

pórea. São utilizadas, também, durante o emprego de hipotensão induzida, em traumatizados de crânio e estados comatosos, para diagnóstico da função cerebral⁹⁻¹³.

Para que os resultados obtidos sejam confiáveis, é necessário que se afaste a interferência de qualquer droga em uso pelo paciente, inclusive anestésicos. Vários estudos foram realizados sobre o efeito de agentes anestésicos venosos e gasosos sobre os potenciais auditivos¹⁴⁻¹⁷. Somente uma pesquisa foi feita com o etomidato, anestésico venoso que, além de seu efeito fugaz, permite uma boa estabilidade cardiovascular e respiratória, reduz a pressão intracraniana, o fluxo sanguíneo cerebral e o consumo de oxigênio pelo encéfalo, o que o recomenda como agente de indução em neuroanestesia. Ainda poderia ser uma droga útil na proteção cerebral contra a isquemia e a hipoxia¹⁸.

O objetivo desta apresentação é estudar os efeitos do etomidato sobre os potenciais auditivos evocados do tronco cerebral de ratos, comparados com os do pentobarbital.

METODOLOGIA

Foram estudados os efeitos do etomidato, comparativamente com os do pentobarbital sódico, sobre os potenciais auditivos evocados do tronco encefálico de 27 ratos albinos, machos, adultos, com peso variando de 230 a 260 g. Os animais eram mantidos em condições habituais de alimentação e hidratação, sendo os experimentos realizados em sala isolada acusticamente e com temperatura variando de 20 a 25°C.

Os animais receberam em duas sessões sucessivas, com intervalos de uma semana entre elas, pentobarbital sódico (40 mg.kg⁻¹) ou etomidato (5 mg.kg⁻¹), por via peritoneal.

Após cinco minutos da indução da anestesia, quando os animais já se apresentavam sedados e com perda do reflexo de endireitamento, eles eram colocados em decúbito ventral, sobre uma mesa especial mantida à temperatura de 37°C. Eram inseridos, através da pele, três eletrodos de aço inoxidável, fabricados em nosso laboratório, sendo um ativo (ou positivo), ao nível do vértice da calota craniana, um de referência (ou negativo), ao nível da mastóide direita e outro, correspondente ao terra (massa), na mastóide esquerda.

A estimulação acústica era feita por cliques, através de fones de ouvido, com pulsos retangulares de 0,8 ms, produzidos por um gerador de dois canais e atenuador calibrado em decibéis de 10 dB.

Os cliques eram aplicados bilateralmente, com intensidade de 100 dB-NHL e seqüência de repetição de 10s⁻¹, com um total de 1.000 passagens.

Os eletrodos eram ligados a um amplificador de baixo ruído que amplificava o sinal 10⁵ vezes. Era feita uma filtragem para a limitação da resposta de 20 Hz a 2 kHz e uma nova amplificação de 10 vezes, chegando-se a um ganho final de 10⁶ vezes. O amplificador era acoplado a um computador digital de programas fixos Eletromiógrafo Digital Polimed 1002, de fabricação nacional.

Os potenciais estudados eram obtidos nos 10 ms seguintes ao estímulo, sendo apresentados na tela do computador e registrados em papel em Mesa Inscritora Automática XY.

Foram analisadas as latências, amplitudes e configuração das ondas. Os traçados obtidos com o etomidato foram comparados com os do pentobarbital sódico pelo teste "t" pareado de Student.

RESULTADOS

A Tabela I mostra os valores médios quanto às latências e amplitudes das ondas dos potenciais auditivos evocados obtidos com o etomidato e o pentobarbital sódico e os resultados da análise estatística aplicada.

Observa-se que as drogas não modificaram as características normais dos potenciais, estando presentes todas as ondas, na maioria dos animais. As ondas mais constantes e nítidas quanto à amplitude e à latência foram as ondas I, II e IV. As ondas III e VI foram inconstantes, porém sem diferença entre as drogas (Figura 1).

Não houve diferença significativa quanto às latências das ondas, entre as duas drogas, estando dentro dos valores considerados normais.

Com relação à amplitude das ondas, o etomidato determinou um aumento da amplitude das ondas II e V em relação ao pentobarbital, significativo de acordo com o teste T. As demais ondas apresentaram amplitudes semelhantes com os dois compostos.

DISCUSSÃO

Alguns aspectos devem ser discutidos quanto à metodologia. Não foi possível o registro dos potenciais evocados auditivos com os animais acordados, pelo grande número de artefatos (movimentação, contração muscular, excitação, dor). Dessa maneira necessitamos estudá-los apenas durante a anestesia com as drogas empregadas. Esse

Quadro I

	Onda I	Onda II	Onda III	Onda IV	Onda V	Onda VI
Pentobarbital	(27) 1,592	(27) 2,311	(12) 2,933	(27) 3,940	(25) 4,884	(21) 6,057
Etomidato	(27) 1,566	(27) 2,222	(21) 2,904	(27) 3,866	(25) 4,860	(16) 6,056
Teste	0,584	1,834	0,144	1,179	0,535	0,224
Pentobarbital	(27) 1,433	(27) 1,681	(3) 0,520	(26) 0,861	(23) 0,351	(20) 0,358
Etomidato	(27) 1,095	(27) 4,848*	(10) 0,144	(25) 1,644	(26) 2,719*	(13) 1,523

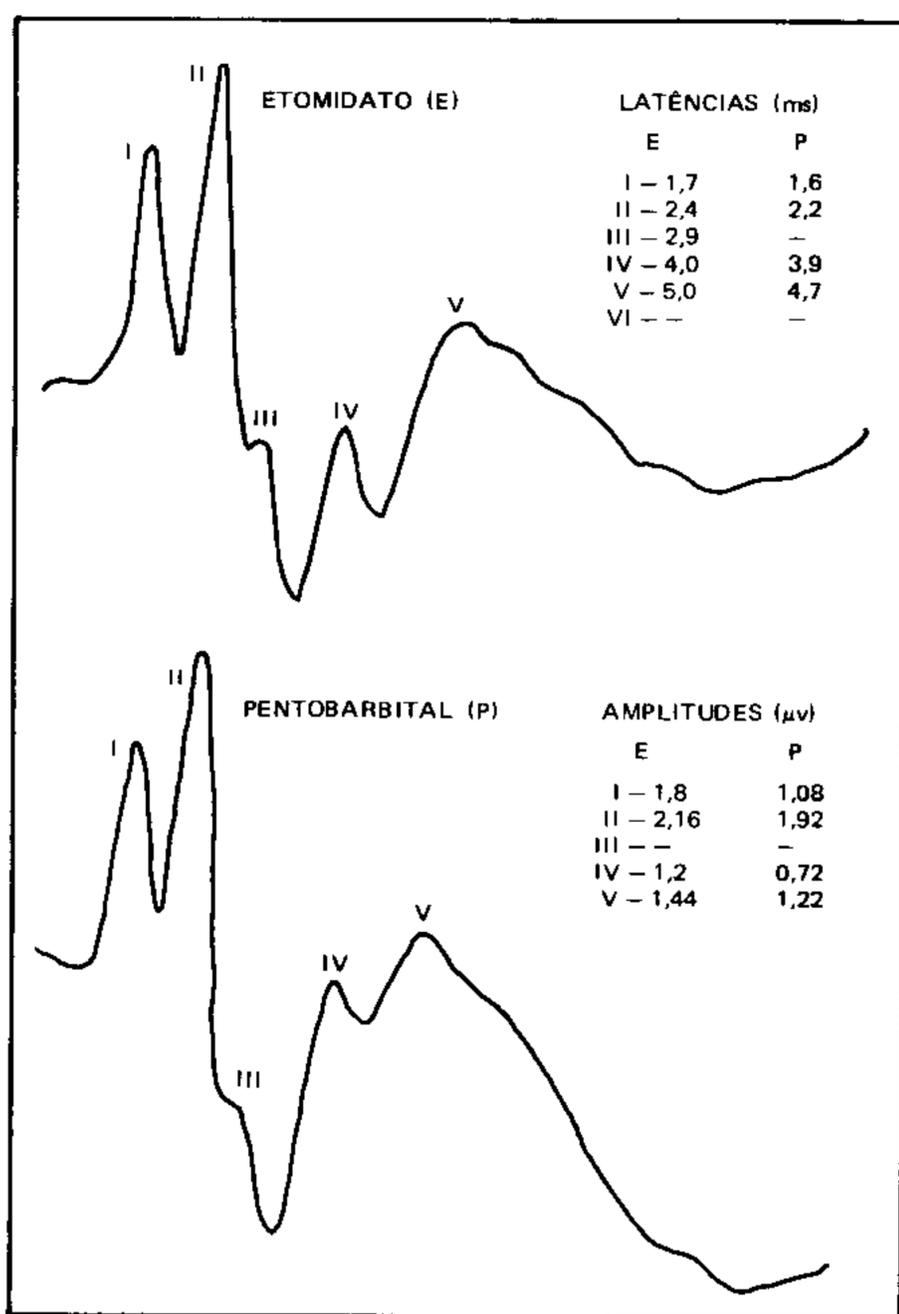


Fig. 1 Configuração típica da resposta evocada do tronco cerebral a um estímulo sensitivo. Nota-se a presença de cinco ondas, com amplitudes e latências assinaladas. Observa-se a maior amplitude das ondas I, II e V. Observa-se também uma configuração semelhante nos traçados do etomidato e do pentobarbital, com maior amplitude das ondas II e V, com o etomidato.

tipo de abordagem foi feita também por outros autores^{1,4}, em animais de espécie diferente. Bobbin e cols.¹⁵ estudaram o efeito do pentobar-

bital sódico em ratos e não encontraram modificação na latência e amplitude das ondas de I a IV. O mesmo resultado foi obtido por outros em ratos recém-nascidos^{19, 20}. Baseados nesses estudos decidimos ser válida a comparação dos efeitos do etomidato com o pentobarbital. Contudo alguns AA verificaram que anestésicos venosos e voláteis podem reduzir a amplitude das ondas mais tardias dos potenciais, como as V e VI^{8, 19, 20, 22, 24}. Em nossa pesquisa essas ondas apareceram em menor número de animais e com amplitude baixa.

O elevado número de animais estudados foi preferido pela grande variação no número e características das ondas entre animais da mesma espécie e no mesmo animal, em ocasiões diferentes, já comentados¹⁴. Outros autores utilizaram número bem reduzido de animais^{8, 14, 15, 19, 23}.

A dose elevada de etomidato empregada, se comparada com as utilizadas na espécie humana, estão dentro dos limites de segurança²¹.

A configuração do traçado dos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral, obtida com o etomidato e o pentobarbital, é semelhante ao encontrado com outros anestésicos. Contudo, principalmente com os inalatórios, existe uma redução da amplitude e mesmo supressão das ondas mais tardias do traçado, como as ondas V e VI^{8, 14, 20, 24}. No nosso estudo, as ondas mais constantes foram as I, II e IV, sendo as II e IV as de maior amplitude e menor variação. Foram as únicas ondas que mostraram amplitude significativamente maiores que as do pentobarbital. Em outros animais, as ondas mais homogêneas podem variar. Na cobaia, por exemplo, a onda mais característica é a onda III, correspondente à oliva protuberancial²³. As ondas II e IV, correspondentes ao núcleo coclear (soalho do IV ventrí-

culo) e tubérculo quadrigêmio, presentes durante o efeito do etomidato, sugerem que essa droga é menos depressora e poderia ser mais útil em certas circunstâncias em que se deseja avaliar a integridade dessas regiões do sistema nervoso central. A estabilidade das latências das ondas dos potenciais evocados, com o etomidato e com o pentobarbital, parece ser semelhante ao que ocorre com outros anestésicos.

O estudo confirma o observado por autores diversos, em animais e no homem, de que os anestésicos não modificam substancialmente a configuração básica dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico, podendo ser utilizados

Cremonesi E, Cruz O L M, Mizumoto N, Rodrigues I J, Cossermelli W – Ação do etomidato sobre os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral de ratos.

A utilização dos potenciais evocados auditivos durante cirurgias exige o emprego de anestésicos que não interfiram sobre as suas características como latência, amplitude e configuração. Alguns compostos, como os anestésicos voláteis, modificam as respostas evocadas a um estímulo sonoro, tanto do córtex como do tronco cerebral. Os agentes venosos possuem efeito diverso, em geral interferindo apenas com as respostas corticais. Na pesquisa foram comparados os efeitos do etomidato (5 mg.kg^{-1}) e do pentobarbital sódico (40 mg.kg^{-1}) sobre os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral de 27 ratos. Esses animais foram submetidos a duas sessões sucessivas com intervalo de uma semana, para registro dos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral, sob efeito de etomidato e pentobarbital sódico. Foram usados pulsos retangulares de 0,8 ms, por um gerador de dois canais, estímulos de 100 dB-NHL e seqüência de repetição de 10^{-1} s. As respostas foram registradas e analisadas a latência, a amplitude e a configuração das ondas. Observou-se que o etomidato apresenta um efeito não distinguível do pentobarbital quanto à latência e configuração do traçado. Houve um aumento estatisticamente significativo da amplitude das ondas II e V pelo etomidato em relação ao pentobarbital. Esses resultados mostram que o etomidato não deprime a condução sensitiva do nível do tronco encefálico.

Unitermos: ANESTÉSICOS: venoso, etomidato; ANIMAL: rato; HIPNÓTICOS: venoso, barbiturato, pentobarbital; OUVI-DO: potencial evocado

com relativa segurança para estudos da integridade das vias auditivas ascendentes, em numerosas circunstâncias. Contudo, em casos de estudos prolongados, o etomidato não é útil, pela sua ação fugaz^{10-15, 20, 22, 25-30}. Já se estudou o efeito da infusão contínua de etomidato em pacientes e não encontraram modificação significativa dos potenciais evocados do tronco cerebral¹⁷, em relação a um grupo controle que recebeu infusão de NaCl 0,9%. Observaram contudo aumento na latência e redução na amplitude dos potenciais corticais precoces Pa e Nb, que são dose-dependentes, de maneira semelhante ao que ocorre com os anestésicos halogenados³⁰.

Cremonesi E, Cruz O L M, Mizumoto N, Rodrigues I J, Cossermelli W – Acción del etomidato sobre los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.

La utilización de los potenciales evocados auditivos durante cirugías exige el empleo de anestésicos que no interfieren sobre sus características como latencia, amplitud y configuración. Algunos compuestos, como los anestésicos volátiles, modifican las respuestas evocadas a un estímulo sonoro, tanto del córtex como del tronco cerebral. Los agentes venosos poseen efecto diferente en general, interfiriendo apenas con las respuestas corticales. En la pesquisa fueron comparados los efectos del etomidato (5 mg.kg^{-1}) y del pentobarbital sódico (40 mg.kg^{-1}) sobre los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral de 27 ratones. Estos animales fueron sometidos a dos sesiones sucesivas con intervalo de una semana entre ellas, de registro de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, bajo el efecto del etomidato y pentobarbital sódico. Fueron usados pulsos rectangulares de 0,8 ms. por un generador de dos canales, estímulos de 100B-NHL y secuencia de repetición de 10^{-1} s. Las respuestas fueron registradas y analizadas la latencia, amplitud y configuración de las ondas. Se observó que el etomidato presenta un efecto no distinguible del pentobarbital, cuanto a latencia y configuración del trazado. Hubo un aumento estadísticamente significativo de la amplitud de las ondas II y V por el etomidato en relación al pentobarbital. Esos resultados muestran que el etomidato no deprime la conducción sensitiva del nivel del tronco encefálico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aran J M – L'electro-cochleéogramme. *J F ORL* 1971; 21: 211-221.
2. Buchwald J S, Huang C M – Origins of the far field acoustic response in the cat. *Science* 1975; 189: 382-384.
3. Davis H – Brainstem and other responses in electric response audiometry. *Ann Otol*, 1976; 85: 3-14.
4. Jewett D L, Williston J S – Auditory evoked far field averaged from the scalp of human. *Brain*, 1971; 94: 681-696.
5. Jewett D L, Romano M N, Williston J S – Human auditive evoked potentials: possible brainstem components detected on the scalp. *Science*, 1970; 167: 1517-1518.
6. Picton T W, Wilyard S A, Krausz H I, Galambos R – Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1974; 36: 179-190.
7. Feblot P – Les potentiels évoqués précoces chez l'adulte. *Cahiers d'ORL* 1979; 14: 1001-1011.
8. Rossi G, Britt R – Neural generators of brainstem auditory evoked responses. Part II. Electrode recording studies. *Neuroscience*, 1980; 6: 595 (Abstract).
9. Grundy B L, Lina A, Procopio P T, Jannetta P Y – Reversible evoked potential changes with retraction of the eighth cranial nerve. *Anesth Analg*, 1981; 60: 835-838.
10. Lam A M, Mannin P H, Keane J F – Brainstem auditory evoked potential monitoring during vertebrobasilar occlusion therapy for posterior fossa aneurysms. *Anesthesiology*, 1984; 61(A): 347 (Abstract).
11. Starr A, Hamilton A E – Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of far field. Auditory brain stem responses. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1970; 41: 595-573.
12. Prior P F – EEG monitoring and evoked potentials in brain ischemia. *Br J Anesth*, 1985; 57: 63-81.
13. Chiappa K H – Evoked potentials. In *Clinical Medicine*. New York: Raven Press: 1983.
14. Cohen M S, Britt R H – Effects of sodium pentobarbital, ketamine, halothane and chloralose on brainstem auditory evoked responses. *Anesth Analg*, 1982; 61: 338-343.
15. Bobbin R P, May, Lemoine R L – Effects of pentobarbital and ketamine on brainstem auditory potentials: latency and amplitude intensity functions after intraperitoneal administration. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 467-470.
16. Mori K, Winters W D, Spooner C E – Comparison of reticular and cochlear multiple unit activity with auditory evoked responses during various stages induced by anesthetic agents. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1968; 24: 242-248.
17. Thornton C, Heneghan C P H, Navaratnarajah M, Bateman P E, Gones J C – Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. *Br J Anesth*, 1985; 54: 554-561.
18. Moss E, Powell D, Ginson R M, McDowall D G – Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anesth*, 1979; 51: 347-352.
19. Jewett D L, Romano M N – Neonatal development of auditory system potentials averaged from scalp of the rat and cat. *Brain Research*, 1972; 36: 101-105.
20. Walker J R, Teas D C – The effect of small concentrations of sodium pentobarbital on auditory evoked responses. *J Aud Res*, 1974; 14: 73-81.
21. Janssen P A J, Niemegeers C J E, Marsboom R P H – Etomidate, a potent non barbiturate hypnotic. Intravenous etomidate in rats, guinea pigs, rabbits and dogs. *Arch Int Pharmacodyn*, 1975; 214: 92-132.
22. Nakai Y, Takaori S, Shimamoto K – Effects of central depressants on the evoked potentials in the inferior colliculus caused by acoustic stimulus in the cat. *Jpn J Pharmacol*, 1965; 15: 201-209.
23. Nocite J R, Oliveira J A, Del Vecchio F – Influência da quetamina sobre os potenciais evocados do nervo acústico e tronco cerebral: estudo experimental na cobaia. *Rev Bras Anest*, 1983; 33: 163-167.
24. Dafny N, Rigor B M – Effects of ketamine on photic and acoustic far field potentials. *Neuropharmacology*, 1978; 17: 851-862.
25. Rockoff M A, Marshall L F, Shapiro H M – High dose barbiturate therapy in human: a clinical review of 60 patients. *Ann Neurol*, 1979; 6: 197-199.
26. Drummond J C, Todd M M U H S – The effect of high dose sodium thiopental on brainstem auditory and median nerve somatosensory evoked responses. *Anesthesiology*, 1984; 61(A): 345 (Abstract).
27. Duncan P G, Sanders R A, McCullough D W – Preservation of auditory evoked brainstem responses in anaesthetized children. *Can Anaesth Soc J*, 1979; 26: 492-495.
28. Sanders R A, Duncan P G, McCullough D W – Clinical experience with brainstem audiometry performed under general anesthesia. *J Otolaryngol*, 1979; 8: 24-32.
29. Skinner P, Shimoto J – A comparison of the effects of sedatives on the auditory evoked cortical response. *Am Aud Soc*, 1975; 1: 71-78.
30. Thornton C, Batley D M, Jordan C, Lehane J R, Royston D, Jones C – Enflurane anesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked responses in man. *Br J Anesth*, 1984; 55: 479-486.

EFEITOS DO ISOFLURANO SOBRE O TONO BRONCOMOTOR DO HOMEM

O isoflurano foi responsabilizado por aumento da resistência das vias aéreas em humanos e por diminuição da resposta broncoconstritora a antígenos de áscaris e metacolina. Essa controvérsia de resultados não conseguiu ser esclarecida por estudos anteriores. Nesta pesquisa foi estudado o efeito do isoflurano e do halotano sobre o tono broncoconstritor, por medida da impedância específica das vias aéreas inferiores, que é independente de alterações no volume pulmonar.

Foram estudados 20 pacientes adultos, divididos em dois grupos conforme o agente estudado. O método de medida da resistência das vias aéreas foi padronizado no próprio laboratório e derivado das medidas de pressão e fluxo, com variação do volume pulmonar de 1 L acima da CRF até o VR. Essas medidas foram feitas antes e durante a administração de isoflurano (1,7%) e halotano (1,3%) com pacientes curarizados e sob ventilação artificial. Os resultados foram avaliados estatisticamente.

Não houve diferença significativa entre os grupos, exceto quanto aos valores iniciais. Houve aumento da condutância das vias aéreas em ambos os grupos, porém significativa apenas para o halotano.

No grupo do isoflurano a condutância diminuiu em dois pacientes, porém, permaneceu dentro dos valores iniciais. A resistência das vias aéreas diminuiu significativamente em ambos os grupos, exceto em um paciente com enflurano, na qual aumentou. Neste a resistência inicial era muito baixa. O volume de reserva expiratória médio aumentou em ambos os grupos.

Os autores concluem que quando se mantém a capacidade residual funcional estável, o isoflurano não é broncoconstritor e que talvez ele seja broncodilatador. O aumento do volume residual funcional deve ser por vasodilatação, com estagnação de sangue nas veias periféricas.

Effect of isoflurane on bronchomotor tone in man. CPH Heneghan e col. Br J Anaesth, 1986; 58: 24-28.

COMENTÁRIOS: O efeito broncoconstritor do isoflurano é relatado por vários autores na literatura e por comunicação pessoal de colegas. A pesquisa desses autores mostra que talvez esses achados devam ser atribuídos a outros fatores diferentes a uma ação direta sobre o brônquio (Cremonesi E).