

Efeito da Quetamina Sobre os Conteúdos de Catecolaminas de Vários Órgãos do Rato ‡

José Roberto Nocite, EA ¶, Fábio Leite Vicchi § & Marcos Antonio Rossi †

Nocite J R , Vicchi F L , Rossi M A – Efeito da quetamina sobre os conteúdos de catecolaminas de vários órgãos do rato. Rev Bras Anest 31: 4: 271 - 277, 1981.

Foram determinados os conteúdos de noradrenalina e adrenalina de baço, coração, adrenal e região hipotalâmica em vinte ratos, dez dos quais tratados com quetamina e dez servindo como controle. A quetamina foi administrada por via venosa na dose de 10 mg/kg e seus efeitos cardiovasculares excitatórios (hipertensão arterial e taquicardia) foram detectados em quatro ratos submetidos ao controle da pressão arterial média e ao registro de frequência cardíaca e ECG.

A quetamina mostrou tendência para fazer baixar os conteúdos de noradrenalina do coração e da glândula adrenal, fato que pode ser interpretado como secundário à liberação desta catecolamina nos terminais adrenérgicos destes órgãos. Por outro lado, o anestésico mostrou tendência para produzir elevação do conteúdo de adrenalina da glândula adrenal, fato que pode estar relacionado a aumento de síntese.

Não se registraram diferenças significativas quando se compararam os conteúdos de catecolaminas de baço e região hipotalâmica dos ratos tratados com quetamina, com os dos ratos do grupo controle.

Os resultados dão suporte à idéia de ser a estimulação cardiovascular pela quetamina devida, pelo menos em parte, à liberação de noradrenalina em sítios adrenérgicos periféricos.

Unitermos: ANESTÉSICO venoso, quetamina; CATECOLAMINAS: adrenalina, noradrenalina; ANIMAL: rato.

‡ Trabalho realizado no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e laureado com o primeiro lugar no Prêmio Parke-Davis, 1980

¶ Chefe do Serviço de Anestesia 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

§ Professor Livre-Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

† Professor Assistente Doutor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

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

Recebido em 21 de novembro de 1980
Aceito para publicação em 21 de novembro de 1980

© 1981, Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

VÁRIOS trabalhos têm sugerido a participação do sistema adrenérgico na gênese da estimulação cardiovascular produzida pela quetamina^{4, 5, 12, 13, 18}. Tanto o bloqueio da recaptção de noradrenalina nos terminais adrenérgicos^{6, 10, 14} como a elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas^{3, 20} já foram demonstrados para a quetamina. Recentemente, Koehntop e col⁸ evidenciaram aumento do poder arritmogênico da associação adrenalina-halotano em cães tratados com quetamina, fenômeno que atribuíram a efeitos múltiplos desta última droga sobre o sistema adrenérgico, inibindo a recaptção de catecolaminas, interferindo com as enzimas catecol-O-metil transferase e monoamino-oxidase, e liberando catecolaminas endógenas. Se atentarmos para o conceito de Katz⁷ segundo o qual as arritmias cardíacas produzidas pela adrenalina devem ser atribuídas à sua ação sobre os receptores beta-adrenérgicos cardíacos, os achados de Koehntop e col sugerem a ocorrência de maior concentração de catecolaminas livres ao nível destes receptores, nos animais tratados com quetamina.

Procurando elucidar melhor o relacionamento entre sistema adrenérgico e quetamina, estudamos em condições experimentais os conteúdos de noradrenalina e adrenalina de baço, coração, adrenal e região hipotalâmica. Sabe-se que os três primeiros órgãos constituem grandes "pools" de catecolaminas do sistema adrenérgico periférico, ao passo que o hipotálamo é importante área do sistema adrenérgico central.

MATERIAL E MÉTODO

Foram observados vinte ratos Wistar com pesos variáveis entre 190 e 260 g, com média ponderal 230 g, distribuídos em dois grupos.

No grupo I, dez ratos numerados de 1 a 10 receberam quetamina na dose de 10 mg/kg por via venosa, após punção de veia da cauda. Doze minutos depois, procedia-se ao sacrifício por decapitação, sendo imediatamente retirados baço, coração, adrenais e região hipotalâmica. Estes órgãos eram pesados, mergulhados em nitrogênio líquido e colocados em recipientes de vidro de dimensões adequadas, para serem armazenados em congelador a -22°C. Posteriormente, procedia-se à extração de catecolaminas por solvente orgânico e às dosagens de noradrenalina e adrenalina pelo método fluorimétrico^{1, 2, 15}.

No grupo II, outros dez ratos numerados de 1 a 10 foram submetidos ao mesmo plano de estudo, com a única diferença de a punção venosa não ter se acompanhado da administração de nenhuma droga. Estes animais constituíram o grupo controle.

TABELA I – Conteúdos de Noradrenalina e de Adrenalina de baços dos ratos tratados com quetamina e dos ratos do grupo de controle.

RATO N.º	NA ($\mu\text{g}/\text{órgão}$)		A ($\mu\text{g}/\text{órgão}$)	
	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO I	GRUPO II
01	0,279	0,124	0,130	0,150
02	0,318	0,189	0,086	0,068
03	0,218	0,176	0,149	0,107
04	0,260	0,240	0,084	0,083
05	0,505	0,489	0,155	0,144
06	0,562	0,332	0,096	0,101
07	0,622	0,515	0,302	0,060
08	0,372	0,494	0,146	0,075
09	0,284	0,455	0,038	0,156
10	0,312	0,328	0,056	0,065
X	0,373	0,334	0,097	0,100
DP	0,148	0,156	0,049	0,039
EPM	0,049	0,052	0,016	0,013
t	0,650*		0,150*	

NA = Noradrenalina; A = Adrenalina; X = Média;

DP = Desvio padrão da média; EPM = Erro padrão da média;

* Valor de "t" não-significativo ($p < 0,05$).

Determinou-se a pressão arterial média com o auxílio de um pletismógrafo de cauda⁹ e efetuou-se registro de frequência cardíaca e de eletrocardiograma (derivação D-II) em quatro ratos do grupo I, três a quatro minutos após a injeção de quetamina.

Todos os experimentos foram realizados no mesmo período do dia (entre 14 e 16 horas), a fim de se evitar possíveis variações da concentração de noradrenalina miocárdica com o ciclo circadiano¹⁵.

Foram confeccionadas tabelas contendo os resultados obtidos nos dois grupos para as concentrações de catecolaminas nos vários órgãos examinados. A partir destes resultados, foram determinados as médias, os desvios-padrão e os erros-padrão das médias. A análise estatística dos resultados foi efetuada através do teste "t" pareado, estabelecendo-se a significância ao nível de 5%¹⁷.

RESULTADOS

Os resultados obtidos estão expressos nas tabelas I a V. Na tabela I, observam-se os conteúdos de noradrenali-

na e adrenalina dos baços de ratos que receberam quetamina (grupo I) e dos baços de ratos que não receberam o anestésico (grupo II). Preferiu-se exprimir o conteúdo de cada catecolamina em termos de quantidade absoluta (μg) por órgão, uma vez que houve variação muito grande dos pesos dos baços, do que resultaram valores extremamente díspares para as concentrações de catecolaminas em $\mu\text{g}/\text{g}$ de órgão. A análise comparativa das médias obtidas para os conteúdos de noradrenalina dos baços de ratos de ambos os grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa. O mesmo ocorreu com a análise das médias obtidas para os conteúdos de adrenalina.

Na tabela II, estão registrados os conteúdos de noradrenalina dos corações de ratos tratados com quetamina (grupo I) e dos corações de ratos que não receberam o anestésico (grupo II). Comparando-se as médias obtidas, verifica-se que a quetamina provocou diminuição estatisticamente significativa do conteúdo de noradrenalina miocárdica. Por outro lado, os conteúdos de adrenalina miocárdica foram indosáveis.

TABELA II - Conteúdos de Noradrenalina Miocárdica dos ratos tratados com quetamina e dos ratos do grupo controle.

RATO N.º	NA ($\mu\text{g/g}$)	
	GRUPO I	GRUPO II
01	0,503	0,555
02	0,459	0,510
03	0,268	0,343
04	0,508	0,611
05	*	0,655
06	0,320	0,634
07	0,484	0,697
08	0,592	0,558
09	0,370	0,545
10	0,407	0,540
X	0,434	0,562
DP	0,102	0,095
EPM	0,034	0,030
t		2,837**

NA = Noradrenalina; A = Adrenalina; X = Média;

DP = Desvio padrão da média; EPM = Erro padrão da média;

* Perda de material; ** Valor de "t" significativo ($p < 0,05$).

Na tabela III, estão expressos os conteúdos de noradrenalina e adrenalina das adrenais de ratos que receberam quetamina (grupo I) e das adrenais de ratos que não receberam o anestésico (grupo II). Aqui também deu preferência ao registro do conteúdo de cada catecolamina em termos de quantidade (μg) por glândula, devido à grande variação encontrada para os pesos das adrenais. A análise comparativa das médias mostrou que, na adrenal, a quetamina provocou elevação estatisticamente significativa do conteúdo de adrenalina. Provocou, por outro lado, diminuição do conteúdo de noradrenalina, a qual não teve, porém, significação estatística.

No sentido de investigar melhor as variações dos níveis de noradrenalina e adrenalina das adrenais, foram determinadas em cada animal as proporções relativas dentre os conteúdos de ambas as catecolaminas. Os resultados

estão expressos na tabela IV. Podemos observar que, nos animais do grupo controle, as proporções entre os níveis de ambas as catecolaminas presentes nas adrenais foram, em média, 0,655 (ou 65%) de adrenalina e 0,345 (ou 35%) de noradrenalina. Com a administração do anestésico, estas proporções se alteraram para 0,746 (ou 75%) de adrenalina e 0,254 (ou 25%) de noradrenalina. Embora a variação do conteúdo relativo de adrenalina não tenha mostrado significação estatística, observa-se que a quetamina tende a modificar as proporções relativas de ambas as catecolaminas presentes nas adrenais, diminuindo a de noradrenalina e elevando a de adrenalina. Apesar da alteração das proporções relativas de noradrenalina e adrenalina, o conteúdo total de catecolaminas da glândula foi praticamente o mesmo nos dois grupos (média de $36,88 \mu\text{g}$ /glândula no grupo I e média de $35,34 \mu\text{g}$ /glândula no grupo II).

TABELA III – Conteúdos de Noradrenalina e de Adrenalina das adrenais dos ratos tratados com quetamina e dos ratos do grupo controle.

RATO N.º	NA ($\mu\text{g}/\text{glândula}$)		A ($\mu\text{g}/\text{glândula}$)	
	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO I	GRUPO II
01	7,72	3,39	25,25	25,90
02	1,60	9,93	21,39	20,59
03	*	13,30	*	24,06
04	4,02	14,24	26,37	18,64
05	16,21	14,25	34,29	22,09
06	11,03	7,86	26,56	23,62
07	7,51	12,27	25,34	22,26
08	15,25	18,86	25,37	25,49
09	10,89	19,26	24,86	24,97
10	17,75	13,07	37,38	23,06
X	9,44	12,67	27,42	22,66
DP	6,92	5,38	5,05	2,30
EPM	2,31	1,90	1,68	0,81
t	1,063 **		2,440 ***	

NA = Noradrenalina; X = Média; A = Adrenalina;

DP = Desvio padrão da média; EPM = Erro padrão da média;

* Perda de material; ** Valor de "t" não-significativo ($p < 0,05$);

*** Valor de "t" significativo ($p < 0,05$).

Na tabela V, estão registrados os conteúdos hipotalâmicos de noradrenalina e adrenalina, dos ratos que receberam quetamina (grupo I) e dos ratos que não receberam o anestésico (grupo II). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias obtidas em ambos os grupos.

A medida da pressão arterial média e o registro do eletrocardiograma em quatro ratos tratados com quetamina acusaram, quatro minutos após a administração do anestésico, a ocorrência de valores elevados para a pressão arterial e a frequência cardíaca, efeito farmacológico característico do anestésico nestes animais¹².

DISCUSSÃO

Os resultados do presente trabalho sugerem que a quetamina é capaz de provocar diminuição dos conteúdos de

noradrenalina do coração e da adrenal. No que concerne a esta última glândula, embora a diminuição do conteúdo absoluto de noradrenalina não tenha mostrado significação estatística, a queda da proporção relativa desta catecolamina foi estatisticamente significativa. Este dado, em face da constância do conteúdo total de catecolaminas, parece confirmar a tendência do anestésico para fazer baixar os níveis de noradrenalina presentes na adrenal.

A diminuição dos conteúdos de noradrenalina pode ser interpretada como secundária à liberação desta substância nos terminais adrenérgicos do coração e na medula adrenal. A provável liberação catecolamínica, dentro do período de tempo fixado para as observações, seria seletiva para a noradrenalina, não atingindo a adrenalina, pelo menos no que diz respeito à adrenal, uma vez que foi detectada elevação do conteúdo de adrenalina desta

TABELA IV – Proporções entre os conteúdos de Noradrenalina, Adrenalina e Catecolaminas totais das adrenais dos ratos tratados com quetamina e dos ratos do grupo controle.

RATO N.º	NA/T		A/T	
	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO I	GRUPO II
01	0,233	0,138	0,767	0,862
02	0,066	0,325	0,934	0,675
03	*	0,357	*	0,643
04	0,321	0,437	0,679	0,563
05	0,294	0,391	0,706	0,609
06	0,230	0,250	0,770	0,750
07	0,375	0,350	0,624	0,650
08	0,306	0,426	0,694	0,574
09	0,322	0,436	0,698	0,564
10	0,133	0,364	0,867	0,636
X	0,254	0,345	0,746	0,655
DP	0,096	0,105	0,298	0,102
EPM	0,032	0,037	0,099	0,035
t	1,978**		0,817***	

NA/T = Proporção entre os conteúdos de Noradrenalina e de Catecolaminas Totais;

A/T = Proporção entre conteúdos de Adrenalina e de Catecolaminas Totais;

* Perda de material; ** Valor do "t" significativo ($p < 0,05$);

*** Valor de "t" não-significativo ($p < 0,05$).

glândula. No que concerne ao coração, os conteúdos de adrenalina foram indosáveis tanto nos ratos tratados com quetamina como nos do grupo controle.

Oliveira¹⁵, em trabalho anterior, observou aumento da concentração de noradrenalina miocárdica em ratos submetidos à anestesia por quetamina. Entretanto, as doses de quetamina por ele utilizadas (100 mg/kg) foram dez vezes superiores às do presente trabalho, a via de injeção foi a intraperitoneal e o sacrifício dos animais foi efetuado após duas horas de anestesia pela quetamina. Este tempo de observação foi muito prolongado. É possível que o anestésico atue inicialmente liberando noradrenalina no miocárdio, do que decorre diminuição do conteúdo miocárdico desta catecolamina. Posteriormente, devido à provável interferência de doses elevadas de quetamina com as enzimas catecol-O-metil transferase e monoamino-oxidase, implicadas na biotransformação das catecolaminas⁸, ocorreria acúmulo de noradrenalina nos terminais adrenérgicos, do que resultaria aumento do

conteúdo. Isto explicaria as diferenças entre os resultados obtidos nos dois trabalhos. De qualquer maneira, achamos conveniente fixar para o estudo dos níveis de catecolaminas, um período de tempo que corresponda às manifestações clínicas dos efeitos cardiovasculares excitatórios da quetamina.

Com relação à adrenal, observou-se tendência para diminuição do conteúdo de noradrenalina e elevação do conteúdo de adrenalina. É possível que a elevação do conteúdo de adrenalina corra por conta de aumento da síntese desta catecolamina na adrenal, secundária a impulsos através dos nervos esplâncnicos, como acontece em ratos submetidos a exercícios físicos intermitentes por treinamento¹⁶. Nestes animais, ocorre aumento da atividade de córtex e da medula adrenal, do que resultam maiores concentrações de corticóides e de adrenalina na glândula. Uma outra possibilidade que não deve ser descartada é a de que a droga promova aumento da síntese tanto de adrenalina como de noradrenalina na medula

TABELA V – Conteúdo hipotalâmicos de Noradrenalina e de Adrenalina dos ratos tratados com quetamina e dos ratos do grupo controle.

RATO N.º	NA ($\mu\text{g/g}$)		A ($\mu\text{g/g}$)	
	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO I	GRUPO II
01	1,168	0,766	0,113	0,059
02	0,902	0,718	0,220	0,156
03	1,079	1,066	0,081	0,136
04	1,260	1,392	0,120	0,004
05	1,209	0,922	0,009	0,081
06	1,194	1,084	0,122	0,075
07	1,055	1,120	0,017	0,124
08	0,961	0,977	0,065	0,101
09	1,125	0,916	0,127	0,162
10	1,102	0,991	0,099	0,097
X	1,105	0,995	0,097	0,099
DP	0,118	0,202	0,064	0,054
EPM	0,039	0,067	0,021	0,019
t	0,370*		0,090*	

NA = Noradrenalina; A = Adrenalina; X = Média;

DP = Desvio de padrão da média; EPM = Erro padrão da média;

* Valor de "t" não-significativo ($p < 0,05$).

adrenal, mas provoque liberação apenas de noradrenalina. Disto resultaria tendência para queda do conteúdo de noradrenalina e aumento do conteúdo de adrenalina na glândula.

De qualquer modo, os dados relativos à glândula adrenal parecem estar de acordo com observações anteriores¹³, segundo as quais a administração de quetamina a ratos adrenalectomizados, acompanha-se de hipotensão arterial e eventualmente parada cardíaca. Com a adrenalectomia, estaria eliminada uma das fontes de liberação de noradrenalina para a circulação; ficariam em evidência então os efeitos depressores da droga sobre a circulação, já apontados por outros autores¹⁹, os quais são normalmente contrabalançados pela exaltação dos mecanismos adrenérgicos durante anestesia pela quetamina. Note-se que a fonte de liberação de noradrenalina representada pela adrenal é, quantitativamente, muito mais importan-

te do que a representada pelo miocárdio, o que se pode constatar pelo exame dos valores das tabelas II e III.

Neste experimento, a quetamina não produziu variações estatisticamente significativas dos conteúdos de noradrenalina e adrenalina do baço e da região hipotalâmica. Não sabemos até que ponto estas observações em relação ao hipotálamo podem ser correlacionadas com os achados recentes de Ngai e col¹¹. Estes autores, estudando a velocidade de renovação da acetilcolina (índice de atividade de sinapses nervosas colinérgicas) em vários pontos do SNC de ratos sob ação da quetamina, não encontraram modificação da atividade nervosa ao nível do hipotálamo, embora a droga diminuísse esta atividade ao nível do hipocampo e do núcleo caudado. Assim, parece que a ação da quetamina ao nível do SNC não é uniforme, deprimindo o funcionamento de algumas regiões, não alterando o de outras e possivelmente estimulando ainda o

de outras regiões.

Concluindo, os resultados do presente trabalho dão suporte à idéia de que a estimulação cardiovascular produzida pela quetamina esteja ligada, pelo menos em par-

te, à liberação de noradrenalina em sítios adrenérgicos periféricos. Outros mecanismos envolvendo o sistema adrenérgico devem ser acionadas pela droga. O assunto é complexo e merece que se prossiga nas investigações.

Nocite J R , Vicchi F L , Rossi M A – Effect of ketamine on catecholamine contents of various organs of the rat. Rev Bras Anest 31: 4: 271 - 277, 1981.

The norepinephrine and epinephrine contents of spleen, heart, adrenal and hypothalamus have been studied in ten rats under ketamine anesthesia and in ten rats assumed as controls.

Ketamine was injected by intravenous route at a dosis of 10 mg/kg and their cardiovascular excitatory effects were observed in four rats under medium arterial pressure and ECG controls.

Ketamine injection showed a trend to reduce norepinephrine contents of heart and adrenal gland, and this fact may have been secondary to release of the adrenergic mediator from stores in these organs. It was also found an elevation of the epinephrine content of adrenal gland, possibly related to an increase in synthesis.

The norepinephrine and epinephrine contents of spleen and hypothalamus did not change significantly in the rats under ketamine anesthesia, as compared with controls.

These findings indicate that cardiovascular excitatory effects of ketamine may be due, at least partially, to release of norepinephrine from peripheral stores.

Key - Words: ANESTHETIC: intravenous, ketamine; CATHECOLAMINE: epinephrine, norepinephrine; ANIMAL: rats.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anton A H , Sayre D F – A study of the factory affecting the aluminium oxidetrihydroxyndole procedure for the analysis of catecholamines. *J Pharmacol Exp Ther* 138: 360, 1962.
2. Anton A H , Sayre D F – Possible sources of error in solvent extraction procedures for catecholamines. *European J Pharmacol* 4: 435, 1968.
3. Baraka A , Harrison T , Kachachi T – Catecholamine levels after ketamine anesthesia in man. *Anesth Analg (Cleve)* 52: 198, 1973.
4. Chang P , Chang K E , Ganendran A – Cardiovascular effects of 2 - (O-chlorophenyl) - methylamino-cyclohexanone (CI-581) in rats. *Br J Anaesth* 41: 391, 1969.
5. Duarte D F , Gandolfi N S , Israel F.º G , Harger J J – Avaliação da participação adrenérgica nas alterações tensionais provocadas pela quetamina. *Arq Cat Med* 4: 115, 1975.
6. Duarte D F , Aucélio J G , Calixto J B – Efeitos da quetamina sobre a captação e liberação de noradrenalina pelos terminais adrenérgicos de canais deferentes de ratos. *Rev Bras Anest* 28: 274, 1978.
7. Katz R L , Bigger Jr T J – Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. *Anesthesiology* 33: 193, 1970.
8. Koehntop D E , Liao J C , Van Bergen F H – Effects of pharmacologic alterations of adrenergic mechanisms by cocaine, tropolone, aminophylline and ketamine en epinephrine-induced arrhythmias during halothane-N₂O anesthesia. *Anesthesiology* 46: 83, 1977.
9. Magaldi J B – Hipertensão arterial experimental no rato. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em 1945.
10. Miletich D J , Ivankovich A D , Albrecht R F , Zahed B , Ilahi A A – The effect of ketamine on catecholamine metabolism in the isolated perfused rat heart. *Anesthesiology* 39: 271, 1973.
11. Ngai S H , Cheney D L , Finck D – Acetylcholine concentrations and turnover in rat brain structures during anesthesia with halothane, enflurane, and ketamine. *Anesthesiology* 48: 4, 1978.
12. Nocite J R , Vicchi F L , Magaldi A J B – Quetamina e hipertensão arterial nefrógena: estudo experimental em ratos. *Rev Bras Anest* 27: 161, 1977.
13. Nocite J R , Vicchi F L , Magaldi A J B – Influência das adrenais sobre as respostas cardiovasculares da quetamina. *Rev Bras Anest* 28: 263, 1978.
14. Nedergaard O – Cocaine-like effect of ketamine on vascular adrenergic neurones. *European J Pharmacol* 23: 152, 1973.
15. Oliveira J S M – A concentração de noradrenalina miocárdica em ratos sob diversas condições experimentais, com destaque à infecção pelo T cruzi. Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para concurso de Livre Docência do Departamento de Patologia. Ribeirão Preto, 1977.
16. Ostman I , Sjostrand N O – Effect of prolonged physical training on the catecholamine levels of the heart and the adrenals of the rat. *Acta Physiol Scand* 82: 202, 1971.
17. Owen D B – Handbook of statistical tables. Addison-Wesley Publ Co, Inc, 1962.
18. Traber D L , Wilson R D – Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth Analg (Cleve)* 48: 248, 1969.
19. Traber D L , Wilson R D , Prianno L L – Blockade of the hypertensive response to ketamine. *Anesth Analg (Cleve)* 49: 420, 1970.
20. Zsigmond E K , Kelsch R C , Kothary S P , Vandnay L – Concentração de noradrenalina livre no plasma durante a indução com quetamina. *Rev Bras Anest* 22: 443, 1972.

DELÍRIO ASSOCIADO AO FENTANIL

É descrito um caso de delírio provocado por fentanil no homem. Tratava-se de um paciente de 23 anos que recebeu bloqueio de nervo digital com lidocaina a 1% para artrodese do dedo indicador; como se mostrasse apreensivo, foi administrado diazepam (5 mg) por via venosa, sem resultados. Administrou-se então fentanil (0,1 mg) por via venosa: o paciente tornou-se extremamente agitado, delirou e não respondeu a nova dose de diazepam. Foram necessários 250 mg de tiopental para induzir anestesia geral, completada com óxido nítrico 70%/oxigênio 30% durante todo o procedimento. Na Recuperação, a administração de fisostigmina não teve efeito e a de naloxona (0,1 mg) pôs fim ao problema.

No dia subsequente, o paciente relatou haver apresentado o mesmo quadro um ano antes, quando foi submetido a procedimento similar, tendo recebido inoval para sedação.

São sugeridos três possíveis mecanismos para a hiperexcitabilidade observada em alguns casos após administração de morfina e análogos: 1 - a resposta excitatória seria medida por sinapses centrais dopaminérgicas, sendo bloqueada por um inibidor dopaminérgico como a butirofenona ou por um depletor de catecolaminas no SNC como a reserpina; 2 - estariam envolvidos receptores opiáceos centrais e a administração de naloxona resolveria o problema; 3 - estariam envolvidos receptores que não respondem às beta-endorfinas e não são bloqueados por narcóticos antagonistas como a naloxona. No caso descrito, o segundo mecanismo parece ter sido o mais importante, uma vez que o delírio foi prontamente abolido pela naloxona. A história de episódio prévio similar com o inoval sugere que o droperidol (uma butirofenona) não foi efetivo para bloquear a excitação.

(Crawford RD & Baskoff JD – Fentanyl-associated delirium in man. Anesthesiology 53: 168 - 169, 1980).

COMENTÁRIO: Trata-se de mais um caso de delírio com o fentanil. É importante salientar que é impossível prever qual o paciente que pode apresentar o problema: este se instala não raro com quantidades mínimas da droga, às vezes administradas na medicação pré-anestésica. Devemos ter em mente as possíveis origens do delírio para tentar a terapêutica adequada. (Nocite JR).