

CONCENTRAÇÕES DE NOR-ADRENALINA LIVRE NO PLASMA DURANTE A INDUÇÃO COM A KETAMINA (*)

DR. ELEMÉR K. ZSIGMOND, (**)

DR. ROBERT C. KELSCH, (***)

SARLA P. KOTHARY, M.B.B.S., (****)

LOUISE VANDNAY, (*****)

AP 2268

As concentrações médias de nor-adrenalina livre no plasma aumentaram significativamente ($p < 0,01$) durante a indução de anestesia com Ketamina venosa (2.0 mg/kg) em 12 pacientes, comparadas a um grupo de 8 pacientes controle que foram induzidos com 5 mg/kg de Tiamilal sódico, nestes não tendo havido nenhuma alteração. Não foi observado nenhum aumento de adrenalina livre no plasma nos grupos Ketamina ou Tiamilal. Estes dados parecem reforçar a hipótese de que o aumento do retorno venoso provocado pela ação do sistema nervoso simpático possa ser responsável para aumento do débito cardíaco e da hipertensão que sabemos ocorrer durante a anestesia com Ketamina.

Corssen e Domino (1) chamaram à atenção para a taquicardia e hipertensão que se seguiam à injeção venosa de ketamina no homem. A observação de que esta hipertensão e taquicardia eram menores ou eliminadas por raqui-anestesia total (2) anestesia peridural (3) bloqueio ganglionar (4), levaram a aceitação de que estas respostas são mediadas pelo do sistema nervoso simpático.

McCarthy, e col. (5), não conseguiram demonstrar um aumento da excreção de catecolaminas urinárias, após a in-

(*) Trabalho do Departamento de Anestesiologia e Pesquisa e dos Laboratórios de Pesquisas Pediátricas Departamento de Pediatria e Doenças Contagiosas da Universidade do Centro Médico de Michigan, Ann Arbor.

(**) Professor de Anestesiologia da Universidade de Michigan Medical Center.

(***) Professor Associado de Pediatria e Doenças Contagiosas da Universidade de Michigan Medical Center.

(****) Assistente de Pesquisa do Laboratório de Pesquisa de Anestesiologia da Universidade de Michigan Medical Center.

(*****) Assistente de Pesquisa do Laboratório de Pesquisa do Centro Médico de Michigan.

jeção venosa de ketamina. Entretanto as alterações transitórias da nor-adrenalina livre no plasma podem não se refletir por alterações da excreção de nor-adrenalina livre na urina ou ainda do seu metabolito, e esta observação não exclui a participação do sistema nervoso simpático nestas respostas hipertensivas. Por esta razão medimos a fração de nor-adrenalina e também da adrenalina livre no plasma durante a indução de anestesia com ketamina venosa.

MATERIAL E MÉTODO

Foram selecionados 20 pacientes para esses estudos baseados nos seguintes critérios:

1.º — Estado físico classificação entre 1 em 3 da ASA.

2.º — Nenhum paciente recebendo diurético e drogas antipertensivas, antidepressivas, tranqüilizantes ou simpaticotônicos.

3.º — Foram excluídos os seguintes tipos de pacientes: a) menores ou mulheres grávidas; b) com doenças cardiovasculares severas ou hipertireoidismo; c) com história de hipotensão estática; d) com desequilíbrio hídrico ou eletrolítico.

Foi obtida uma permissão escrita, após informações para o estudo planejado.

Na noite anterior da cirurgia os pacientes foram divididos em dois grupos a critério ao acaso. O Grupo A deveria receber ketamina e o Grupo B receberia tiamilal. Não havia diferença da classificação do estado físico, idade, pressão inicial, frequência do pulso inicial entre os dois grupos (tabela I). Todos os pacientes deveriam receber diazepam 0,15 mg/kg e sulfato de atropina na dose 0,007 por kg/peso em combinação com morfina ou meperidina, 70 a 90 minutos antes da anestesia.

Na manhã do estudo foram inseridos um catéter venoso calibre 16 na veia mediana da região antecubital após anestesia local para ser usado na colheita das primeiras amostras. Um outro catéter foi colocado no braço contralateral para infusão de glicose a 5%. Foram retiradas amostras de 20 ml para determinação das catecolaminas após 0,2 e 5 minutos da injeção do anestésico. Assim que era obtida a primeira amostra-controle era injetado o agente de indução; ketamina a 2 mg/kg/peso, Grupo A e tiamilal 5 mg/kg/peso, Grupo B, num período de aproximadamente 30 segundos juntamente com 40 ml de glicose a 5% de água. Não era injetado nem adicionado nenhum outro anestésico para suplementar a

TABELA I
DADOS CLINICOS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Grupos de pacientes	N.º	Sexo		Idade em anos	Estado físico A. S. A.	Pressão sistólica em mmHg	Frequência do pulso por min.
		M	F				
Grupo A Ketamina 2.0 mg/kg	12	4	8	50.9 (30-70)*	2.0 (1-3)	120.5 (90-170)	70.6 (60-126)
Grupo B Tiamilal 5.0 mg/kg	8	5	3	51.6 (20-74)	2.0 (1-3)	138.7 (100-180)	86.5 (72-100)

(*) Variação

anestesia nem foram usados relaxantes musculares durante o período de estudo, apesar de alguns pacientes se recuperarem da dose inicial do agente de indução. Não foram feitas nenhuma mudança de posição, preparo cirúrgico ou outros atos que provocassem distúrbios no paciente. Os pacientes do Grupo B receberam apenas oxigênio com a máscara facial. A administração de fluídos venosos foi limitada no máximo de 100 ml após a injeção do agente de indução. As amostras eram coletadas em tubos de ensaio de 12 ml para uso no centrífugador contendo 1 ml de solução gelada de citrado ácido e eram imediatamente submergidos em gelo. O pessoal do laboratório não tinha conhecimento de qual era o agente de indução usado, local da colheita das amostras e o tempo em que foi feita a amostragem.

Análise Química: As concentrações de adrenalina e nor-adrenalina foram determinadas pelo método de Vendsalu segundo modificação de Kelsch e col.⁽⁶⁾ A experiência com este método mostrou uma recuperação de $84.0 \pm 5\%$ a uma concentração de 0.5 mg/ml. A precisão do método indica um coeficiente de variabilidade de 12%. O significado dessas observações dependem da validade das medidas da concentração de nor-adrenalina plasmática. As amostras de controle de nor-adrenalina plasmática se encontram nos limites das sensibilidades da reação do tri-indoxindol. Nestas concentrações a fluorescência das amostras é uma fração da amostra em branco e à necessidade de uma atenção meticulosa ao

detalhe a fim de obter resultados significativos. Os valores controles nos nossos pacientes eram compatíveis com os obtidos por outros e sugerem que o nosso método era suficientemente sensível para observar os aumentos realmente verificados. A presença de ketamina ou tiamilal não interferem com as medidas da nor-adrenalina livre no plasma pela técnica de fluorescência.

TABELA II
CONCENTRAÇÕES DE ADRENALINA LIVRE NO PLASMA VENOSO DE
PACIENTES INDUZIDA COM 2.0 mg/kg DE KETAMINA

Caso	Concentração em ng/ml			
	0 min.	2 min.	5 min.	10 min.
1	0.4	0.4	1.2	—
2	0.3	0.4	—	—
3	0.2	0.3	0.4	0.8
4	0.7	0.5	1.1 (0.35)**	0.4
5	0.4	0.5	—	0.4
6	0.5	0.8	1.3	0.3
7	0.2	0.6	0.6	0.3
8	—	—	0.6	0.4
9	0.2	0.3	0.5	0.4 (0.10)**
10	0.3	0.4	0.5	0.3
11	0.4	0.4	0.7	1.9
12	0.5	0.6	0.9	0.7
N=12				
Média	0.4	0.5	0.8	0.6
± SD	0.15	0.15	0.32	0.49
± SE	0.04	0.04	0.10	0.15
P*		0.075	< 0.001	0.204

(*) Comparado à 0 min.

(**) Concentração livre de adrenalina

Métodos estatísticos: Foi usado o teste de Student para dados em pares para análises estatística.

RESULTADOS

Alterações circulatórias durante a indução da anestesia — Observou-se um aumento significativo da pressão sistólica ($p < 0.01$) e do pulso ($p < 0.05$) ocorrido aos 2, 5 e 10 minutos após a injeção venosa de ketamina (fi-

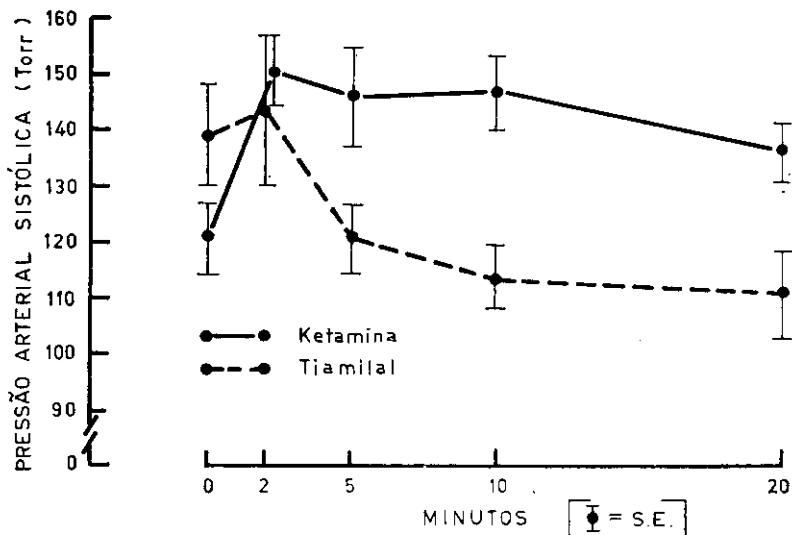


FIGURA 1

Alterações médias na pressão arterial sistólica após administração venosa de Ketamina e Tiamilal.

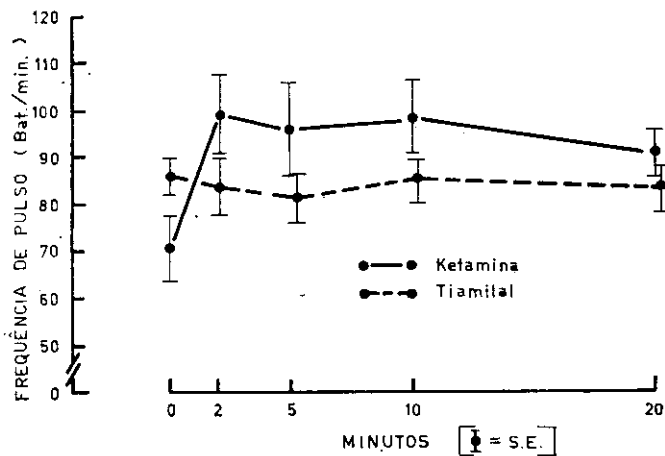


FIGURA 2

Alterações médias na frequência de pulso após administração venosa de Ketamina e Tiamilal.

guras 1 e 2). Ao contrário a média de pressões arteriais sistólicas caía significativamente ($p < 0.05$) após a administração de tiamilal sódico e a frequência do pulso não variava (figuras 1 e 2). Não há diferenças significativas nos níveis médios da pressão sistólica antes da indução ($p = 0.09$) e a frequência dos pulsos ($p = 0.4$) entre os Grupos A e B.

TABELA III

CONCENTRAÇÕES DE NORADRENALINA LIVRE NO PLASMA VENOSO DE PACIENTES INDUZIDA COM 5.0 mg/kg DE TIAMILAL

Caso	Concentração em ng/ml			
	0 min.	2 min.	5 min.	10 min.
1	0.8	0.9	0.4	0.4
2	0.6	0.7	—	—
3	0.6	0.6	0.6	0.6
4	0.4	0.4	0.4	0.4
5	0.7	0.7	0.7	0.6
6	0.5	0.5	0.4	0.5
7	0.5	0.5	0.5	0.5
8	0.4	0.4	0.4	—
N=8				
Média	0.6	0.6	0.5	0.5
± SD	0.14	0.17	0.12	0.03
± SE	0.05	0.06	0.04	0.01
P*		0.803	0.211	0.242

(*) Comparado à 0 min.

Concentração da nor-adrenalina plasmática — Observou-se um aumento significativo ($p < 0.001$) nas concentrações na nor-adrenalina livre no plasma 5 minutos após a injeção da ketamina. Não se encontrou alteração significativa na concentração média da nor-adrenalina plasmática após indução com tiamilal sódico (tabela III). A comparação das concentrações médias de nor-adrenalina livre após ketamina e tiamilal está demonstrada na figura 3.

Concentrações de adrenalina plasmática — Não se conseguiu dosar adrenalina em nenhuma amostra antes da indução da anestesia. Em somente dois pacientes (4 e 9 do Grupo A) dosou-se o neuro-hormônio após a indução (tabela II). O paciente 4 tinha uma história de palpitação frequente, precordialgia e rubores de etiologia ignorada. É de interesse que este paciente era o único que tinha níveis considerado

acima do normal de nor-adrenalina livre no plasma entre os pacientes do Grupo A. Também em nenhuma ocasião conseguiu-se medir adrenalina após a indução com tiamilal.

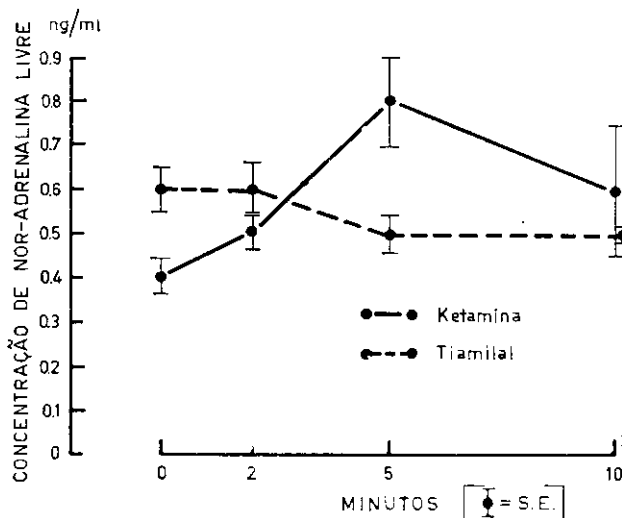


FIGURA 3

Concentração de noradrenalina livre no plasma em pacientes induzidos com Ketamina e Tiamilal.

DISCUSSÃO

Nossos pacientes demonstraram um aumento na concentração de nor-adrenalina plasmática após indução com ketamina. Isto pode ser devido a um aumento da atividade simpática, ou a uma captação, armazenamento, assim como catabolismo diminuídos. Entretanto as duas últimas hipóteses parecem improváveis, uma vez que o bloqueio ganglionar impede a resposta hipertensiva a ketamina (4). Conseqüentemente o aumento da nor-adrenalina plasmática deve ser devida a um aumento da atividade simpática.

A maior parte das experiências em animais indica que a resposta hipertensora a ketamina está associada a um aumento do débito cardíaco e uma diminuição da resistência periférica (3,4). Foi postulado por Traber e col (7) que o aumento da atividade simpática causa vasoconstrição nos vasos de capacitância (sistema venoso) resultando um aumento do retorno venoso e secundariamente um aumento do débito car-

díaco. Nossos resultados não são condizentes com esta hipótese. Não conseguimos explicar os níveis relativamente altos de nor-adrenalina plasmática observados em alguns pacientes antes da indução com tiamilal. Na nossa experiência raramente voluntários normais apresentam concentrações plasmáticas de nor-adrenalina acima 0.5 mg/ml (6). Suspeitamos que apesar de nossos esforços para um controle adequado na seleção dos pacientes os níveis elevados de nor-adrenalina plasmática observados em alguns, pode estar relacionado com doenças primária. O aumento da média da pressão arterial sistólica e da frequência de pulso de pacientes do Grupo B comparados ao Grupo A parecem indicar que estes pacientes estavam submetidos a uma atividade simpática aumentada antes da cirurgia.

Esperamos que, baseado na evidência experimental apresentada neste trabalho possa ser feita uma seleção mais racional da ketamina como um agente de indução da anestesia ou como agente de manutenção.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a cooperação do Centro Médico da Universidade Michigan que tornou possível este estudo e, a subvenção concedida pelo Laboratório Parke Davis.

SUMMARY

PLASMA FREE-NOREPINEPHRINE CONCENTRATION DURING INDUCTION OF ANESTHESIA WITH KETAMINE

Mean plasma free-norepinephrine concentration rose significantly ($p < 0.001$) during induction of anesthesia with intravenous ketamine (2.0 mg/kg) in 12 patients. In contrast, no change occurred during induction with thiamylal (5.0 mg/kg) in a control group of 8 patients. No significant rise in plasma free-epinephrine concentration occurred in either ketamine or thiamylal groups. These data support the suggestion that increased venous return mediated by the sympathetic nervous system may be responsible for the increased cardiac output and hypertension known to occur during ketamine anesthesia.

REFERÊNCIAS

1. Corssen G, Domino E F — Dissociative Anesthesia: Further Pharmacologic Studies and First Clinical Experience with the Phencyclidine Derivative CI-581, *Anesth and Analg* 45:29-40, 1966.
2. Chodoff P — Evidence for central adrenergic action of Ketamine: Report of a case, *Anesth and Analg* 51:247-250, 1972.

3. Virtue R W, Alanis J M, Lafargue R T, Vogel J H K, Metcalf D R — An anesthetic agent: (2-(o-chlorophenyl), 2-methylamino cyclohexanone HCL (CI-581) *Anesthesiology* 28:823-833, 1967.
4. Traber D L, Wilson R D and Priano L L — Blockade of the hypertensive response to Ketamine, *Anesth and Analg* 49:420-426, 1970.
5. McCarthy D A, Chen G, Kaump D H and Ensor C — General Anesthetic and other pharmacological properties of 2-(o-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCL (CI-581) *J New Drugs* 5:21, 1965.
6. Kelsch R C, Light G S, Luciano J R, et al — The effect of prednisone on plasma norepinephrine concentration and renin activity in salt-depleted man, *J Lab Clin Med* 77:267-277, 1971. ?
7. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581, *Anesth and Analg* 47:769-778, 1968.