

Efeitos da Quetamina e do Alfatesin sobre o Diâmetro das Arteriolas Piais

E. Cremonesi, TSA¹, I. J. Rodrigues² & V. L. Mercucci³

Cremonesi E, Rodrigues I J, Mercucci V L — Ketamine and alfathesin effects on pial arteriolar calibre.

The effects of intravenous anesthetics upon cerebral hemodynamic is controversial. Alfathesin decreases intracranial pressure and cerebral blood flow. Ketamine determines increases in both of them. We studied the effects of these drugs upon pial arteriolar calibre of dogs anesthetized and ventilated with 100% oxygen. We observed that alfathesin reduces significantly pial arterioles calibre after 15 and 30 minutes. Ketamine has no significant effect upon pial arterioles. The factors involved in this phenomena were discussed.

Key - Words: ANESTHETICS: intravenous, alfathesin, ketamine; ANIMAL: dog; BRAIN: pial vessels

O efeito de anestésicos venosos sobre a hemodinâmica cerebral é ainda objeto de discussão. Em geral, admite-se que eles determinam efeitos favoráveis, contribuindo para a redução da pressão intracraniana e do fluxo sanguíneo cerebral, como é o caso do alfatesin¹⁻⁴. A quetamina induz efeitos opostos²⁻⁸. O efeito dessas drogas sobre o calibre dos vasos piais, contudo, continua pouco estudado e é objeto do presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Os efeitos do alfatesin (0,1 ml.kg⁻¹) e da quetamina (2 mg.kg⁻¹) foram estudados em 20 cães adultos pelo método descrito por Posso⁹. Os animais foram anestesiados por injeção venosa de pentobarbital sódico (20 mg.kg⁻¹), intubados e mantidos sob ventilação artificial com oxigênio a 100%. A PaCO₂ foi mantida estável (60–120 mmHg) (7,9 – 15,9 kPa), durante todo o procedimento, sendo desprezado os animais cuja PA variou mais de 30% do valor controle inicial. Também não foram considerados os cães que

mostram sinais de hipertensão intracraniana ou edema encefálico, ou hemorragia no local do experimento. As fotografias dos valores piais e sua leitura foram feitas antes da injeção das drogas e após 1, 5, 15 e 30 minutos das mesmas.

Os animais foram divididos em dois grupos de 10, de acordo com a droga a ser estudada.

As medidas do calibre dos vasos piais foram feitas por meio de uma lupa micrométrica, calibrada em décimos de mm. Os valores obtidos correspondiam a 40 vezes o calibre real dos vasos devido ao aumento obtido nas microfotografias. Dessa maneira, após as medidas, os valores foram convertidos em micra.

Os resultados foram analisados estatisticamente. Como análise preliminar, foram calculadas médias, desvios-padrão, valores mínimos e máximos das variáveis envolvidas no estudo de cada droga, para cada condição em que foram aferidas.

Para verificar as alterações ocorridas nessas variáveis, na presença de cada droga, utilizou-se Análise de Perfil para uma amostra^{17, 18}. Tal técnica multivariada permite que seja avaliado o comportamento da variável nas condições em que a mesma é observada, através do ajuste de um modelo linear do tipo:

$$Y = XB + E$$

ONDE:

Y: É a matriz das observações da variável em cada condição estudada.

X: Vetor de planejamento (formado de uns).

B: Matriz de parâmetros, formada pelas médias populacionais da variável em cada condição.

E: Matriz de erros associados às observações de Y.

Trabalho realizado na Disciplina de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1 Professor Livre-Docente

2 Preparadora

3 Pós-Graduanda

Correspondência para Eugesse Cremonesi

Av. Dr. Arnaldo, 455

01246 - São Paulo, SP

Recebido em 3 de junho de 1985

Aceito para publicação em 7 de outubro de 1985

© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A superposição adotada para o ajuste desse modelo é de que as observações de y têm distribuição normal multivariada.

Os cálculos foram feitos utilizando-se o programa estatístico SAS (Statistical Analysis System).

RESULTADOS

Os resultados estão nas Tabelas I e II, e a análise estatística nas Tabelas III e IV.

Por essas tabelas pode ser visto que o alfatesin reduziu o calibre dos vasos piais 1 e 5 min após a injeção, e aumentou após 15 e 30 min de modo significativo. A quetamina não determinou variação significativa do calibre dos vasos piais em todos os animais após a sua injeção.

Tabela I – Efeitos do alfatesin ($0,1 \text{ ml.kg}^{-1} \text{ IU}$) sobre o diâmetro das arteríolas piais (em micra) de cães anestesiados e ventilados com oxigênio a 100% em condições estáveis de pressão arterial, PaCO_2 e PaO_2 . Valores individuais, médias, valores máximos e mínimos e desvio-padrão. a (antes da droga), b, c, d, e (1, 5, 15 e 30 min após).

Nº	a	b	c	d	e
1	87,5	87,5	75	87,5	100
2	75	62,5	62,5	75	75
3	62,5	50,5	50	62,5	62,5
4	75	62,5	75	75	75
5	55	75	62,5	62,5	62,5
6	55	75	75	75	75
7	62,5	57,5	57,5	62,5	62,5
8	50	50	50	62,5	62,5
9	62,5	62,5	62,5	75	75
10	50	32,5	50	50	62,5
\bar{x}	63,50 (50,0–87,5)	61,5 (32,5–87,5)	62,0 (50,0–75,0)	68,7 (50,0–87,5)	75,5 (62,5–100,0)
SD	12,26	15,47	10,33	10,62	11,89

Tabela II – Efeitos da quetamina ($2 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IU}$) sobre o diâmetro de arteríolas piais (em micra), de cães anestesiados, ventilados artificialmente com oxigênio a 100% e sob condições estáveis de PA, PaCO_2 e PO_2 . Valores individuais, máximos e mínimos e desvio-padrão. a (antes da injeção da droga); b, c, d, e (1, 5, 15 e 30 min após)

Nº	a	b	c	d	e
1	75	75	87,5	100	100
2	100	100	105	100	87,5
3	75	87,5	87,5	100	100
4	50	55	50	50	52,5
5	75	75	87,5	75	75
6	50	50	50	50	52,5
7	100	100	75	100	100
8	50	62,5	50	50	50
9	100	100	112,5	105	112,5
10	75	75	75	75	87,5
\bar{x}	75,0 (50,0–100,0)	78,0 (50,0–100)	78,0 (50,0–112,5)	80,5 (50,0–105,0)	81,75 (50,0–112,5)
SD	20,41	18,63	22,51	23,51	23,04

Tabela III – Resultados das análises de perfil para estudo das drogas alfatesin, quetamina.

Droga	W	F	p
Alfatesin	0.2229	5.23	0.0369*
Quetamina	0.6281	0.89	0.5243

* Diferença significativa entre as condições, somente verificada com a utilização de alfatesin*, do prosseguimento da análise resulta a Tabela IV.

Tabela IV – Resultados das comparações entre as condições de interesse

Droga	Hipótese testada	W	F	p
Alfatesin	$\mu_{AP_1} = \mu_{AP_2}$	0.9761	0.22	0.6496
	$\mu_{AP_1} = \mu_{AP_3}$	0.9763	0.22	0.6514
	$\mu_{AP_1} = \mu_{AP_4}$	0.6415	5.03	0.516
	$\mu_{AP_1} = \mu_{AP_5}$	0.4445	11.25	0.0085

μ_{AP_i} = média da variável AP na condição i , $i = a, b, c, d, e$ conforme Tabela II.

Somente com a utilização da droga alfatesin foi detectada diferença significativa entre as médias de AP quando comparadas as condições (a) e (b), (a) e (c), (a) e (d), (a) e (e).

A utilização de quetamina não levou a alterações de AP nas condições observadas no experimento.

DISCUSSÃO

Os resultados quanto ao calibre dos vasos piais confirmam as observações de vários autores sobre o efeito redutor do fluxo sangüíneo cerebral induzido pelo alfatesin¹⁻⁴ não ocorrendo o mesmo com a quetamina^{2-6, 8}. Demonstra também que esses efeitos são por ação direta sobre os vasos, com suas constrições ou dilatações. A variação do calibre foi pequena, talvez porque essas drogas não consigam antagonizar ou inibir a auto-regulação do fluxo sangüíneo cerebral, conservada no estudo pela manutenção de uma PaCO_2 e PA¹⁰⁻¹³ normais. Com efeito, já é bem estudado e aceito o efeito vasodilatador de agentes voláteis sobre a circulação cerebral^{4, 7, 10-15} com conservação da auto-regulação¹⁰⁻¹⁶ do fluxo sangüíneo cerebral. Talvez o mesmo mecanismo ocorra com os anestésicos venosos ora estudados. Se mantivéssemos os cães sob hiperventilação prévia, talvez obtivéssemos uma estabilidade do calibre dos vasos piais, com um fluxo sangüíneo estável, como ocorre durante o uso associado de halotano e outros voláteis e hiperventilação prévia^{2, 4, 7, 11, 14}.

Entretanto, alguns fatos devemos considerar: o alfatesin determiná, com certa freqüência, em cães, fenômenos de liberação de histamina, provavelmente pelo solvente cremofor, o que poderia explicar a vasodilatação promovida por essa droga aos 15 e 30 min de experiência. Alguns dos animais apresentam vários fenômenos que sugerem uma liberação de histamina, como sejam defecação, hipotensão arterial, hipersecreção, bradicardia, e precisaram ser desprezados. Com a quetamina obtivemos, algumas vezes, cérebro tenso, fazendo saliência pelo orifício da perfuração e também foram desprezados. Nesses animais, não incluídos na experiência, o calibre dos vasos estava muito aumentado. O mesmo ocorreu com os casos em que houve hemorragia no campo cirúrgico. A ausência de significância nas variações com a quetamina talvez se explique pela manutenção da PA estável durante o experimento, como conseqüência da ventilação com O₂ a

100%, fato já demonstrado por um de nós^{5, 19}. Em estudos em cães verificamos não haver aumento da pressão arterial e da pressão intracraniana quando a quetamina é administrada em condições de ventilação artificial com oxigênio a 100%.

Os valores fisiológicos (PA, diâmetro de arteríolas, PaCO₂, PaO₂) adotados como normais para cães foram compilados de Altman & Dittmer²⁰ e Rushmer e Catchpole²¹.

Concluimos que em cães anestesiados com pentobarbital sódico e ventilados artificialmente com oxigênio a 100%, em condições estáveis e normais de PaCO₂ e PA:

- O alfatesin induziu redução do calibre das arteríolas piais após 1 e 5 min de sua administração venosa.
- A quetamina não determinou alteração significativa do calibre das arteríolas piais após 1, 5, 15 e 30 min de sua administração.

Cremonesi E, Rodrigues I J, Mercucci V L — Efeitos da quetamina e do alfatesin sobre o diâmetro das arteríolas piais.

O efeito de anestésicos venosos sobre a hemodinâmica cerebral ainda é objeto de discussão. Admite-se que sejam favoráveis com redução da pressão intracraniana e do fluxo sanguíneo cerebral, exceto a quetamina que induz efeitos contrários. Estudamos a ação do alfatesin (0,1 ml.kg⁻¹ IU) e da quetamina (2 mg.kg⁻¹ IU) sobre o diâmetro das arteríolas piais de cães sob ventilação artificial com oxigênio a 100% e condições estáveis de PA, PaO₂ e PaCO₂. Foi observado que o alfatesin determina redução estatisticamente significativa do diâmetro das arteríolas após 1 e 5 min e aumento após 15 e 30 min. A quetamina não altera significativamente o diâmetro das arteríolas. São discutidos os fatores relacionados com esses fenômenos.

Unitermos: ANESTÉSICOS: venoso, alfatesin, quetamina; ANIMAL: cão; CÉREBRO: vasos piais

Cremonesi E, Rodrigues I J, Mercucci V L — Efectos de la quetamina y del alfatesin sobre el diámetro de las arteriolas piales.

Aun es objeto de discusión el efecto de los anestésicos venosos sobre la hemodinámica cerebral. Se admite que sean favorables con la reducción de la presión intracraniana y del flujo cerebral sanguíneo, excepto la quetamina que induce a efectos contrarios. Estudiamos la acción del alfatesin (0,1 ml.kg⁻¹ UI) sobre el diámetro de las arteriolas piales de canes bajo ventilación artificial con oxígeno a 100% y condiciones estables de PA, PaO₂ y PaCO₂. Se observó que el alfatesin determina reducción estadísticamente significativa del diámetro de las arteriolas después de 1 y 5 minutos y aumento después de 15 y 30 minutos. La quetamina no altera de forma significativa el diámetro de las arteriolas. Se discuten los factores relacionados con esos fenómenos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conhen R S — The effects of althesin on cerebral blood flow and intracranial pressure. *Canad Anaesth Soc J*, 1976; 20: 754-756.
2. Cremonesi E — Anestesia para neurocirurgia. *Rev Bras Anest*, 1981; 31: 225-242.
3. Mc Dowall D G — The influence of anesthetic drugs and techniques on intracranial pressure. In Gordon E A — A basis and

- practice of neuroanesthesia. Excerpta Medica. Amsterdam, Oxford - New York, 1975; 135-170.
4. Smith A L, Wolman H - Cerebral blood flow and metabolism: effect of anesthetics, drugs and techniques. *Anesthesiology*, 1972; 36: 378-400.
 5. Cremonesi E, Bairão G S - Ketamine effects on intracranial pressure. *Agressologie*, 1973; 14: 189-196.
 6. Bardner A E - Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg*, 1972; 51: 741-745.
 7. Michenfelder J D - Anesthesia for intracranial surgery: Physiologic considerations. *Ref Courses in Anesthesiology*, 1975; 3: 129-139.
 8. Takeshita H - The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology*, 1972; 36: 69-74.
 9. Posso IP - Variação do calibre dos vasos piais induzidas pelo nitroprussiato de sódio. Estudo experimental em cães. Tese de livre-docência, apresentado na USP, São Paulo, 1975.
 10. Cottrell J E, Turndorf H - *Anesthesia and Neurosurgery*. St. Louis C.V. Mosby Co, 1980.
 11. Lassen N A, Tweed W A - Anesthesia and cerebral blood flow. In Gordon E A: *Basis and Practice of Neuroanesthesia*. Excerpta Medica. Amsterdam, 1975; pp. 113-133.
 12. Wollman H - Neurological considerations in clinical anesthesia. M.H. Harmel, Philadelphia, F.A. Davis, 1967; pp. 1-15.
 13. Wollman H - Cerebral circulation during general anesthesia and hyperventilation in man. *Anesthesiology*, 1965; 26: 329.
 14. Marx G F - Cerebrospinal fluid pressure during halothane anesthesia. *Can Anaest Soc J*, 1962; 9: 239-245.
 15. Van Aken I - Influence of anesthesia in autoregulation of the cerebral blood flow. *Acta Anesth Belgica*, 1976; 27: 11-25.
 16. Okuda J - Changes in CO₂ responsiveness and in autoregulation of the cerebral circulation during and after halothane induced hypotension. *J Neurosurg & Psychiat*, 1976; 39: 221-230.
 17. SAS Institute Inc. *SAS User's Guide - Statistics*. 1982 Edition. Cary N C: SAS Institute Inc. 1982.
 18. Timm N H - *Multivariate analysis with applications in Education and Psychology*, Monterey, CA: Brooks/Cole.
 19. Cremonesi E, Bairão G S - Farmacologia da Ketamina. Parte II. *Rev Hosp Clin Fac Med USP*, 1973; 28: 135-140.
 20. Altman P L, Diemer D - *Respiration and circulation*. Federation of America Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland, USA, 1970.
 21. Rushmer R F, Catchpole H R - *In Physiology and biophysics*. Ruch T C & Pavon H D. Philadelphia & London, W.B. Saunders Co., 1966; caps. 31 e 32, pp. 600-643.

**HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO
ASSOCIADO AO CET - SBA INTEGRADO DA FUNDAÇÃO
HOSPITALAR DE SANTA CATARINA
CENTRO DE ESTUDOS MIGUEL SALLES CAVALCANTI**

**RESIDÊNCIA EM ANESTESIOLOGIA PEDIÁTRICA
3º ANO - ESPECIALIZAÇÃO**

Responsáveis: Dr. Carlos Alberto da Silva Junior, TSA - SBA, Dr. Mário José da Conceição, TSA - SBA

Todas especialidades cirúrgicas e diagnósticas em pediatria (Inclusive Neurocirurgia e Cirurgia Cardiovascular)

Pré-requisitos: dois anos de Residência em Centro de Ensino e Treinamento (CET) - SBA, reconhecido pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia e Comissão Nacional de Residência Médica.

Duração: 1 ano

Início: 5 de janeiro de 1987

Inscrição: outubro/novembro de 1986

Seleção: novembro/dezembro de 1986

Bolsa: De acordo com o estipulado pela Comissão Nacional de Residência Médica; Alojamento e Refeições.

Informações: Sra. Maria da Graça (por carta) - Hospital Infantil Joana de Gusmão, Serviço de Anestesiologia e Reanimação - Rua Rui Barbosa, 152 - Bairro Agrônoma - 88000 - Florianópolis - SC.