

Influência da Quetamina Sobre os Potenciais Evocados do Nervo Acústico e Tronco Cerebral: Estudo Experimental na Cobaia‡

J. R. Nocite, EA¶, J. A. de Oliveira§ & F. Del Vecchioξ

Nocite J R, de Oliveira J A, Del Vecchio F – Influence of ketamine on evoked potentials of acoustic nerve and brain stem: an experimental study in the guinea-pig. Rev Bras Anest 1983, 33, 3: 163 - 167.

Ketamine in a single dose (30 mg. kg⁻¹) was administered intraperitoneally in guinea-pigs with electrodes placed in vertex, mastoid and forehead for recording of auditory evoked potentials. It was employed an open acoustic system with stimulus of 60 and 70 dB SPL and frequency 10 s⁻¹. Evoked potentials were recorded through vertex-mastoid derivation, with 128 stimuli in each test. We proceeded to an analysis of III wave, because it is constant and has the greater amplitude in those conditions of stimulation. The values of latency and amplitude of III wave in tests performed at 15 and 40 minutes after injection of the anesthetic were very similar to those founded in the control test and within the normal parameters for guinea-pigs. It is concluded that ketamine does not affect auditory evoked potentials in both the periphery and the brain stem.

Key - Words: ACUSTIC NERVE: evoked potential; ANESTHESIA: experimental; ANESTHETICS: peritoneal, ketamine; ANIMAL: guinea-pig

Nocite J R, de 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, 3: 163 - 167.

A quetamina em dose única de 30 mg. kg⁻¹ foi administrada por via intraperitoneal em cobaias com eletrodos implantados no vértice, na mastóide e na frente para registro dos potenciais evocados das vias auditivas por estimulação com cliques. Foi utilizado um sistema acústico aberto com estimulação binaural, com "cliques" de 60 e 70 dB SPL de intensidade e frequência de repetição igual a 10 estímulos por segundo, com registro dos potenciais através da derivação vértice-mastóide, aplicando-se 128 estímulos em cada teste. Foi analisada a onda III, por ser

constante naquelas intensidades, bem como de maior amplitude. Os valores de latência e amplitude nos testes realizados 15 e 40 minutos após a administração da droga foram semelhantes aos valores encontrados no teste controle dentro dos valores normais para cobaias. Conclui-se que a quetamina não altera os potenciais auditivos ao nível periférico e nas vias auditivas no tronco cerebral.

Unitermos: ANESTESIA: experimental; ANESTÉSICOS: peritoneal, quetamina; ANIMAL: cobaia; AUDIÇÃO, nervo auditivo, potencial evocado

‡ Trabalho realizado no Laboratório de Bioacústica "Dr. Ricardo Francisco Marseillan" da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

¶ 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 Adjunto contratado do Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor Adjunto do Departamento de Biologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

ξ Graduado em Ciências Biológicas. Técnico de Laboratório de Bioacústica "Dr. Ricardo Francisco Marseillan" 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 24 de junho de 1982
Aceito para publicação em 27 de julho de 1982

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A QUETAMINA é um potente analgésico com dissociação de efeitos ao nível do Sistema Nervoso Central, produzindo depressão do sistema neocorticalâmico e ativação do sistema límbico^{6,18}. Este último efeito pode ser comprovado tanto a nível bioquímico como no traçado eletroencefalográfico obtido durante anestesia^{11,15}, acreditando-se ser o responsável pela ocorrência eventual de fenômenos psicodislépticos durante a emergência da anestesia pela quetamina. A administração de algumas drogas - especialmente dos grupos de benzodiazepínicos e derivados das butirofenonas - durante ou no final do procedimento, reduz bastante a incidência de delírio e sonhos desagradáveis na fase de emergência^{2,3}. Por outro lado, tem sido aventada a hipótese de que estes fenômenos psicodislépticos na fase de recuperação da anestesia pela quetamina, representariam nada mais do que a percepção alterada de estímulos visuais e auditivos^{8,18}. A acuidade auditiva ficaria bastante aumentada nesta fase, de tal maneira que sons de baixa intensidade como o ruído de um ventilador funcionando na sala cirúrgica, poderiam ressoar assemelhando-se aos de um avião em movimento; por isto, na fase de recuperação, o indivíduo deveria ser mantido num ambiente calmo, do que resul-

taria menor incidência destes problemas²⁰.

A estimulação acústica do receptor auditivo humano desencadeia uma série de respostas elétricas, ou "potenciais evocados", que resultam da ativação sucessiva da cóclea e dos neurônios que formam a via auditiva. Estas respostas são classificadas, de acordo com sua latência em relação com o estímulo sonoro (geralmente um "clique" ou outro tipo de som bem definido temporalmente) em três grandes grupos, como segue.

a) Potenciais com latência de até 10 ms, incluindo as respostas da cóclea (potencial microfônico coclear, potencial de somação) e do nervo auditivo, cujo registro constitui a eletrococleografia^{1,7}. O restante dos potenciais deste grupo está formado pelas respostas dos núcleos e tratos auditivos do tronco cerebral e seu registro é a Audiometria de Respostas Elétricas do Tronco Cerebral^{5,10}.

b) Potenciais com latência de 10 a 50 ms, que compreendem as respostas precoces (ou "rápidas") do córtex cerebral, misturadas com potenciais produzidos por contração reflexa de grupos musculares, a chamada "resposta somomotora"^{4,17}.

c) Potenciais com latência de 50 a 300 ms: são as respostas tardias (ou "lentas") do córtex cerebral, sendo seu registro denominado "Audiometria de Respostas Evocadas"⁴.

As primeiras tentativas de registro dos potenciais precoces das vias auditivas, evocados por estimulação acústica, foram levadas a efeito por Sohmer e Feunmesser¹⁹ que, nos registros eletrococleográficos com eletrodos no lobo da orelha e no nariz, observaram potenciais com latência superior à das respostas do nervo acústico. Coube, porém, a Jewett e col^{9,10} a comprovação da origem destes potenciais no tronco e a primeira padronização de técnica de registro, bem como o estabelecimento da nomenclatura atualmente generalizada para designar as ondas.

As respostas do tronco cerebral induzidas por "cliques" e registradas no vértice em indivíduos normais, apresentam uma configuração característica com 7 ondas positivas designadas com números romanos de I a VII, seguindo a notação de Jewett e Williston¹⁰. Com exceção da onda I, a origem das ondas não está completamente esclarecida; inicialmente postulou-se que cada onda representaria a resposta isolada de cada núcleo da via auditiva ativado seqüencialmente¹² mas é mais provável que cada uma delas seja a soma algébrica dos potenciais produzidos por ativação de geradores neuronais múltiplos¹⁷.

As características destes potenciais de tronco cerebral estão descritas nos trabalhos de Marseillan e col¹³ e Marseillan e Oliveira¹⁴. Recentemente foi padronizada uma técnica de registro dos potenciais evocados do tronco cerebral de cobaias com eletrodos implantados no vértice, na mastóide e na frente. Os registros mostraram a presença de 4 ondas, sendo que as de maior amplitude são a III e a IV¹⁶.

O objetivo deste trabalho foi o estudo dos potenciais elétricos evocados do nervo acústico e tronco cerebral de cobaias sob o efeito da quetamina, procurando verificar se ao nível periférico e nas vias centrais auditivas ocorrem fenômenos que possam explicar as alterações de per-

cepção de estímulos auditivos. Estas alterações poderiam explicar, pelo menos em parte, os fenômenos psicodislépticos na fase de recuperação da anestesia quetamínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados em quatro cobaias albinas numeradas, pesando entre 480 e 700 g. Foram selecionados animais que apresentavam o reflexo de Preyer bem nítido. A cobaia foi o animal escolhido para estudo por ser dócil, adaptando-se bem aos diversos testes e mantendo-se tranquila na caixa de contenção, sendo que a criação, a alimentação e a limpeza dos animais não oferecem dificuldades.

A preparação do animal com eletrodos implantados foi feita através de cirurgia, sob anestesia com pentobarbital sódico na dose de 40 mg. kg⁻¹ por via peritoneal. A cobaia era fixada numa prancha, em decúbito ventral, e após tricotomia e antissepsia do campo cirúrgico, era feita uma incisão longitudinal de 20 mm na pele e no tecido subcutâneo da linha média craniana. O periosteio era raspado e procedia-se ao descolamento da pele desde a incisão até a região frontal e as duas regiões do mastóide. O eletrodo ativo, um parafuso de bronze de cabeça redonda de 1,59 x 3,18 mm, era introduzido no vértice da cabeça da calota craniana num orifício feito com broca de dentista. Este parafuso era ligado diretamente a um dos três contatos de um conector fêmea miniatura. O eletrodo de referência era um fio de aço inoxidável enrolado em espiral em uma das extremidades, sendo este colocado junto à mastóide esquerda. A extremidade não-enrolada deste eletrodo era ligada a um dos contatos do conector. O eletrodo terra era de fio de aço inoxidável com uma extremidade enrolada em espiral colocada na região frontal e a outra ligada a um dos contatos do conector miniatura. Estes eletrodos eram colocados por baixo da pele e finalmente o conector era fixado ao osso da calota craniana com outros dois parafusos e resina acrílica.

As Figuras 1 e 2 mostram a posição dos eletrodos e do conector fixos na cabeça da cobaia.

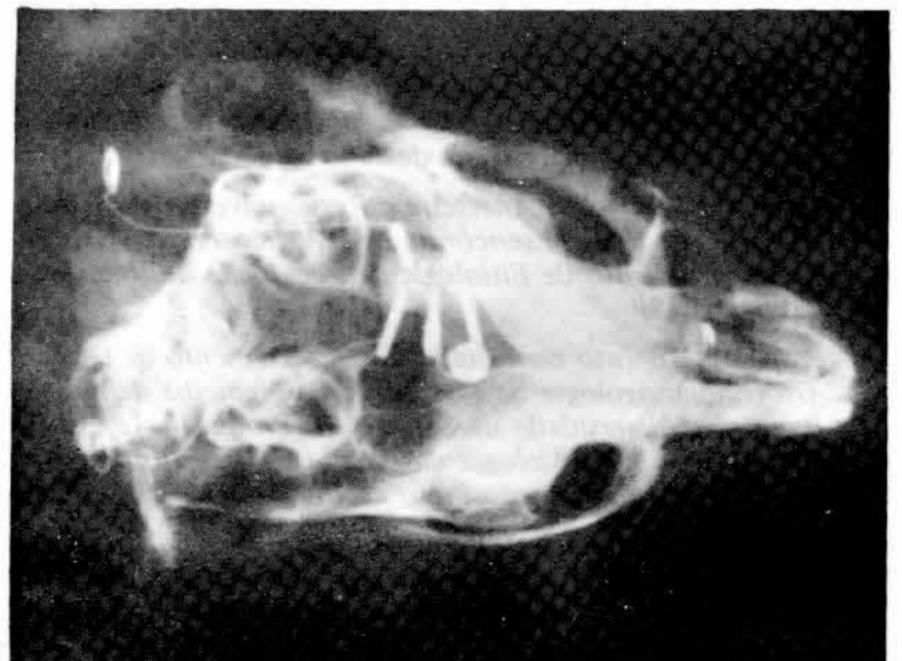


Fig 1 Radiografia mostrando a posição dos eletrodos e conector no crânio da cobaia. Vista superior.

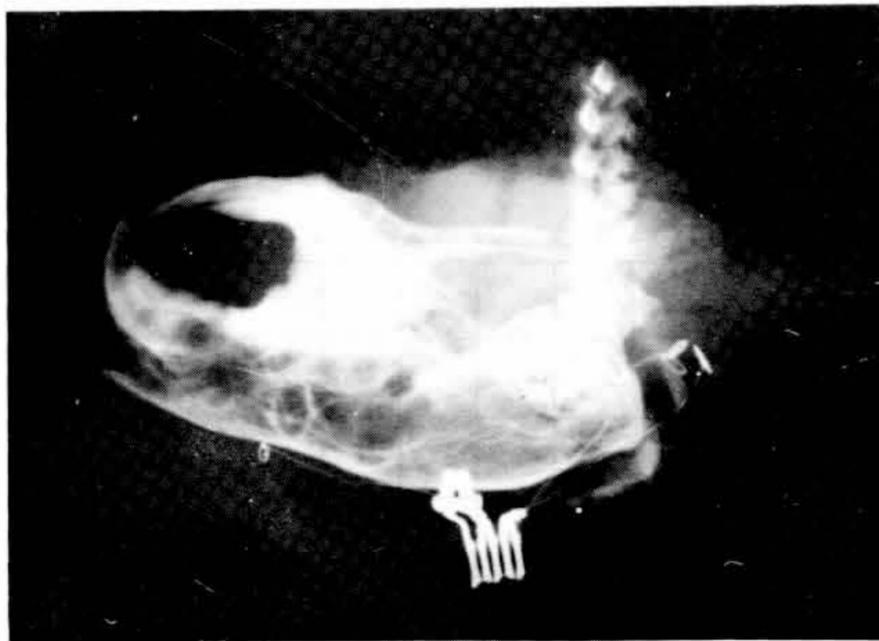


Fig 2 Radiografia mostrando a posição dos eletrodos e conector no crânio da cobaia. Vista lateral.

A cobaia com eletrodos implantados era colocada, não-anestesiada, numa caixa de conecção, dentro de uma sala isolada acusticamente e com blindagem eletrostática. A caixa com a cobaia ficava 10 cm abaixo de um alto-falante horizontal, formando um sistema acústico aberto, ocorrendo portanto estimulação binaural.

A estimulação acústica efetuou-se com "cliques" obtidos por excitação do alto-falante, com pulsos retangulares de 50 μ s, originando-se sons de pequena duração, ataque rápido e energia máxima ao redor de 4 KHz. Os pulsos eram produzidos por um gerador de dois canais, seguido de um atenuador calibrado em degraus de 10 dB. Em todos os casos utilizou-se uma frequência de repetição de "cliques" de 10 s⁻¹.

O registro dos potenciais efetuava-se com os eletrodos implantados e ligados ao conector fêmea fixo à cabeça da cobaia. Esta tomada era ligada a uma tomada macho por ocasião do teste, com três fios ligados à entrada diferencial de um amplificador de baixo ruído (Princeton Applied Research, 113), amplificando sinal 10.000 vezes.

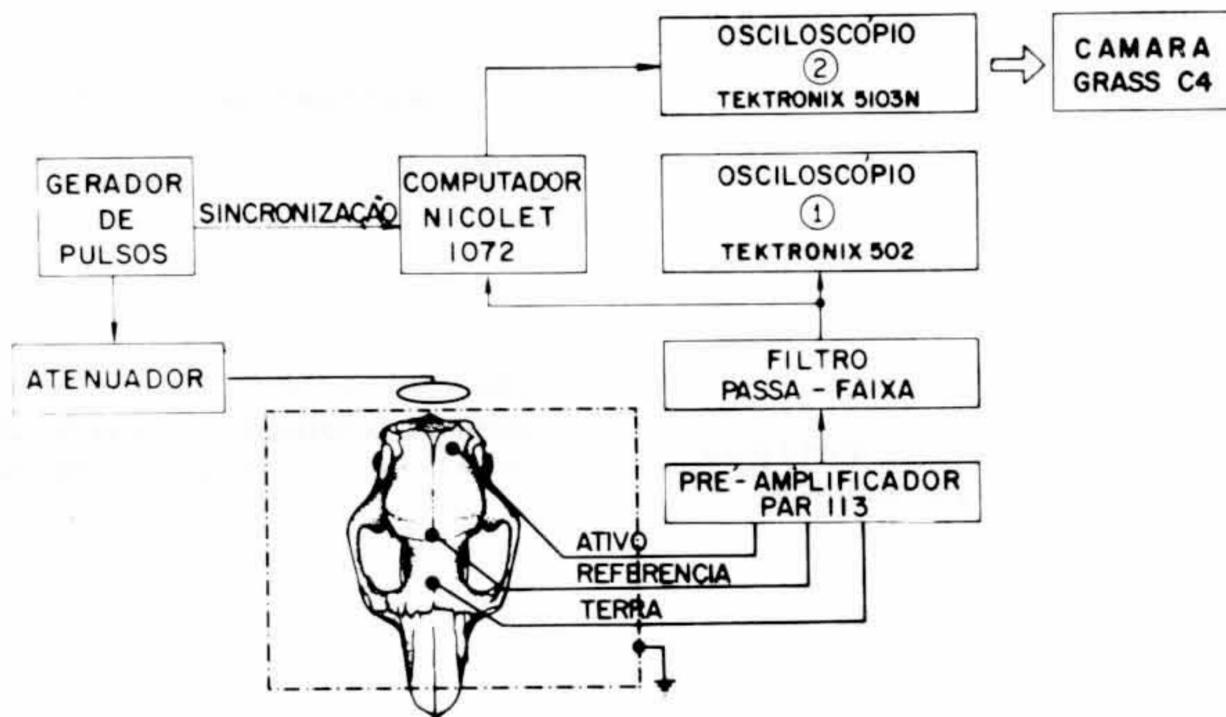


Fig 3 Esquema simplificado da ligação dos instrumentos utilizados para estimulação acústica e registro de potenciais evocados das vias auditivas da cobaia.

Com filtragem especial havia limitação da resposta de 100 Hz a 3 KHz e uma nova amplificação de 10 vezes, obtendo-se um ganho final de 100.000 vezes. A saída do conjunto amplificador filtro era ligada à entrada do computador para efetuar a promediação (computador digital de programas fixos, Nicolet 1072). Promediavam-se 128 respostas, analisando-se os potenciais registrados nos 10 ms subseqüentes à emissão do "cliques". A curva de resposta média era apresentada na tela de um osciloscópio Tektronix 5103 N e fotografada com uma câmara quimográfica Grass C₄, ou escrita no papel por um

registrador X- γ Hewlett Packard (Figura 3).

A quetamina foi administrada por via peritoneal em dose única de 30 mg. kg⁻¹. Em cada cobaia foram realizados três registros:

- 1.º) Controle - antes da administração da droga.
- 2.º) 15 minutos após a administração da droga, ocasião em que o animal apresentava efeitos característicos da quetamina como desorientação espacial, olhos abertos e incapacidade de sustentação.
- 3.º) 40 minutos após a injeção, quando o animal já estava recuperado dos efeitos do anestésico.

RESULTADOS

A resposta normal típica das vias auditivas da cobaia à estimulação por "cliques", apresentava uma seqüência de quatro ondas positivas no vértice, durante os primeiros 10 ms após o estímulo, denominadas I, II, III e IV (Figura 4). Como a forma e a amplitude destas ondas variaram de um animal para outro, e às vezes entre testes no mesmo animal, a identificação das mesmas foi feita com base principalmente na sua latência por ser o parâmetro mais constante.

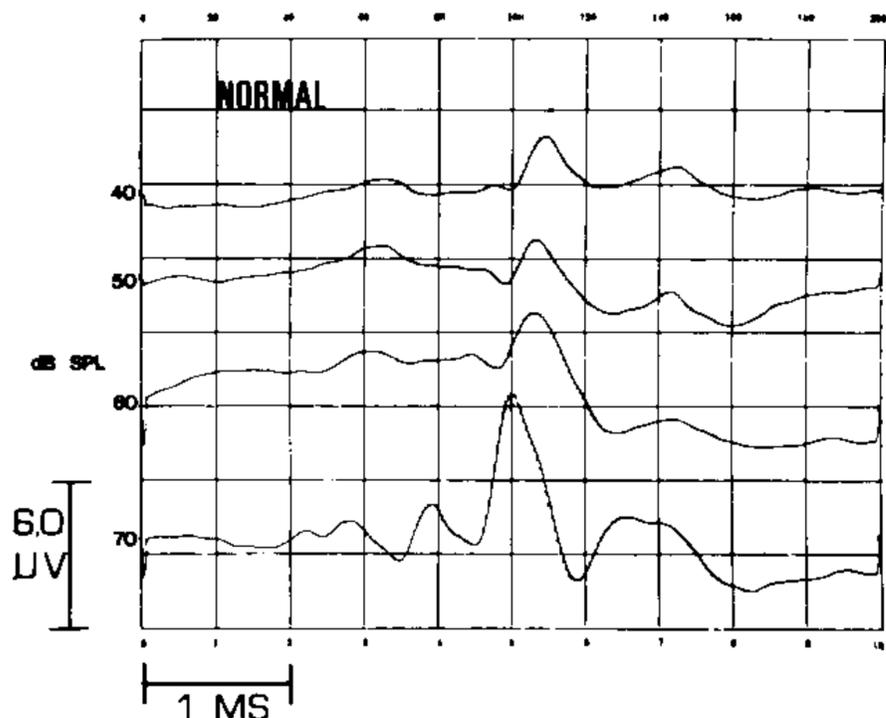


Fig 4 Resposta elétrica das vias auditivas da cobaia induzida por cliques, com derivação vértice-mastóide mostrando as ondas A, B, C, D. Promedicação de 128 respostas à cliques de 70 dB S. P. L., frequência de repetição 10/s.

Foram escolhidas duas intensidades de estímulo para o estudo dos potenciais evocados das vias auditivas, ou seja, 60 e 70 dB SPL. A onda III foi a escolhida para se estudar o efeito da droga por ser a mais constante, aparecendo sempre nos testes com as intensidades de 60 e 70 dB SPL e sendo também a onda de maior amplitude.

Nas Figuras 5,6 e 7 estão registradas as curvas repre-

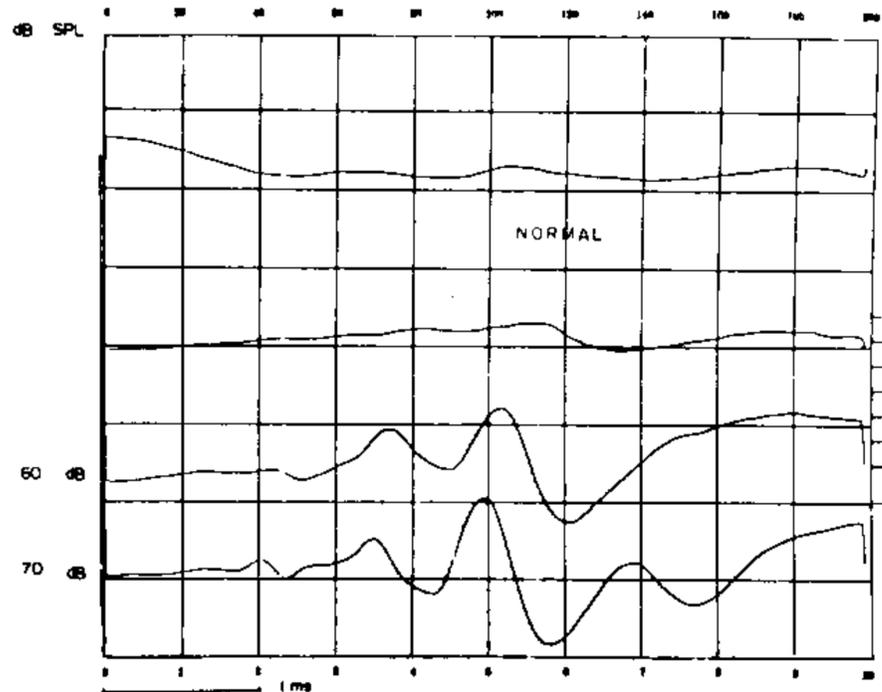


Fig 5 Potenciais evocados das vias auditivas obtidos com estimulação de 60 e 70 dB S. P. L. na cobaia 36, antes da administração da quetamina.

sentativas dos potenciais auditivos obtidos em uma cobaia, antes, aos 15 e aos 40 minutos após a administração da droga.

Todas as cobaias apresentaram no teste controle, va-

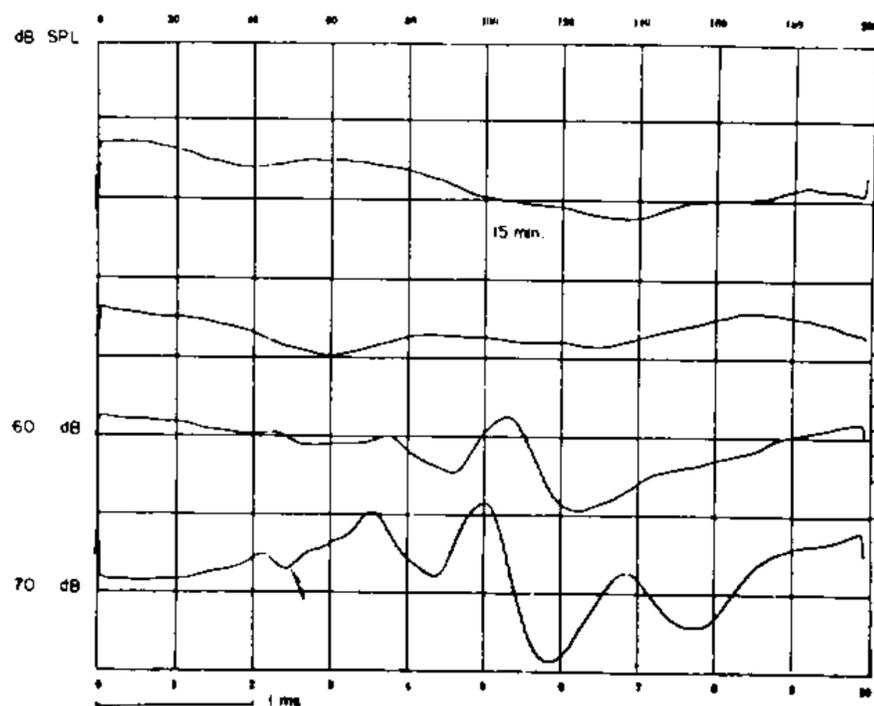


Fig 6 Potenciais evocados das vias auditivas obtidos com estimulação de 60 e 70 dB S. P. L. na cobaia 36, 15 minutos após administração da quetamina.

lores de latência e amplitude dentro dos padrões normais estabelecidos no trabalho de Oliveira e col¹⁶.

Para o estímulo de 60 dB SPL a variação mínima de latência da onda III no teste realizado após 15 minutos, em relação aos valores normais, foi de 0,01 ms; a variação máxima foi de 0,06 ms. No teste realizado após 40 minutos, a variação mínima foi de 0,03 ms e a máxima de 0,1 ms. Com relação à amplitude, no teste aos 15 minutos a variação mínima foi de 0,02 μ V e a máxima, de 2,18 μ V. No teste efetuado 40 minutos após a injeção da droga, a variação mínima foi de 0,16 μ V e a máxima, de

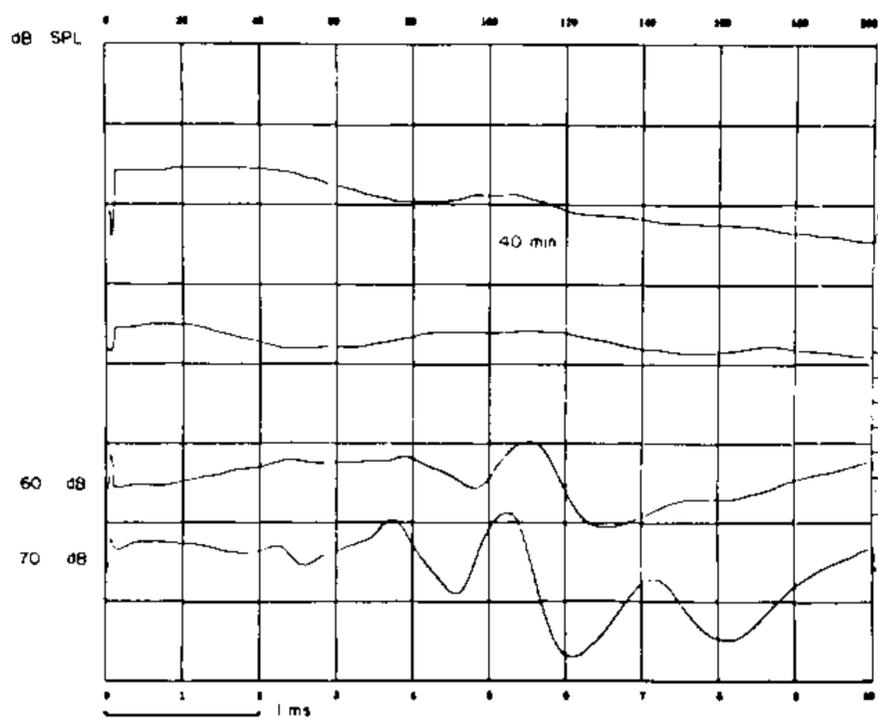


Fig 7 Potenciais evocados das vias auditivas obtidos com estimulação de 60 e 70 dB S. P. L. na cobaia 36, 40 minutos após administração da quetamina.

1,25 μ V.

Com estimulação de 70 dB SPL, a variação da latência da onda III no teste após 15 minutos foi: mínima de 0,00 ms; máxima de 0,58 ms. No teste realizado após 40 minutos, a variação mínima foi de 0,02 ms e a máxima, de 0,17 ms. Com relação à amplitude, a variação mínima no teste aos 15 minutos foi de 0,13 μ V e a máxima, de 3,84 μ V. No teste efetuado aos 40 minutos, a variação mínima foi de 0,16 μ V e a máxima, de 2,04 μ V.

DISCUSSÃO

A onda III do registro dos potenciais evocados das vias auditivas é constante e apresenta pequena variação de latência e amplitude em cobaias com sistema auditivo normal. Além disso, ela é persistente, com pequena variação de teste para teste no mesmo animal¹⁶. Estas características permitem a realização de experimentos como o proposto para verificar os efeitos da quetamina sobre os valores de latência e amplitude da onda III das vias auditivas.

As variações observadas 15 e 40 minutos após a administração da droga, com relação aos valores controle, fi-

caram dentro da faixa de variação normal de latência e amplitude para cada cobaia. Daí se pode concluir que a quetamina, administrada por via peritoneal nas doses mencionadas, não afeta a condução de impulsos nervosos pelas vias auditivas do tronco cerebral. Estes resultados experimentais sugerem que os fenômenos dislépticos que podem ocorrer no homem na fase de recuperação da anestesia pela quetamina, não devem estar relacionados com algum efeito da droga nas vias auditivas. O que poderia ocorrer seria uma alteração funcional provocada pela quetamina em áreas mais elevadas do Sistema Nervoso Central que mantém conexões com as vias auditivas. Os nossos achados permitem concluir que as possíveis alterações no mecanismo de audição durante a anestesia quetamínica não são periféricas.

Pela ausência de efeitos da quetamina sobre os potenciais evocados das vias auditivas da cobaia, é lícito propor a utilização deste anestésico em pacientes pediátricos para a realização de eletrococleografia e audiometria de tronco cerebral, procedimentos essenciais no diagnóstico precoce das hipoacusias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aran J M – L'Electro-cochleographie. Les Cahiers de la Compagnie Française d'Audiologie 1971: 12: 1 - 45.
2. Becsey L, Malamed S, Radnay P, Foldes F F – Reduction of the psychotomimetic and circulatory side-effects of ketamine by droperidol. *Anesthesiology* 1972: 37: 536 - 541.
3. Coppel D L, Bovill J G, Dundee J W – The taming of ketamine. *Anaesthesia* 1973: 28: 293 - 298.
4. Davis H – Principles of electric response audiometry. *Ann Otol* 85 suppl 1976: 28: 1 - 96.
5. Davis H – Brain Stem and other responses in electric response audiometry. *Ann Otol* 1976: 85: 3 - 14.
6. Dundee J W, Wyant G M – *Intravenous Anaesthesia*, Edinburgh and London, Churchill-Livingstone, 1974: 219 - 247.
7. Eggermont J J – Electrococheography. In: Keidel W D, Neff W D (eds), *Handbook of Sensory Physiology*, vol. V, part 3, Springer Berlin, 1976: 625 - 705.
8. Heija P, Galloon S – A consideration of ketamine dreams. *Canad Anaesth Soc J* 1975: 22: 100 - 104.
9. Jewett D L, Romano M N, Williston J S – Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. *Science* 1970: 167: 1517 - 1518.
10. Jewett D L, Williston J S – Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971: 94: 681 - 696, 1971.
11. Kayama Y, Wama K – The EEG, evoked potentials, and single unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 1972: 36: 316 - 328.
12. Lev A, Sohmer H – Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (electrocochleography). *Arch Klin, Exp Ohr Nas - u. Heilk* 1972: 201: 79 - 90.
13. Marseillan R F, Oliveira J A A, Del Vecchio F – Audiometria de respostas elétricas do tronco cerebral humano (BERA). *Rev Bras Oto-rino-laring* 1977: 43: 229 - 239.
14. Marseillan R F, Oliveira J A A – Critérios de normalidade na análise da resposta elétrica do tronco cerebral humano. *Rev Bras-Oto-rino-laring* 1979: 45: 234 - 250.
15. Ngai S H, Cheney D L, Finck D – Acetylcholine concentrations and turnover in rat brain structures during anesthesia with halothane, enflurane and ketamine. *Anesthesiology* 1978: 48: 4 - 10.
16. Oliveira J A A, Del Vecchio F, Marseillan R F – Respostas elétricas evocadas das vias auditivas de cobaias por estimulação com "cliques". *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Fisiologia*, 1982: 8.
17. Picton T W, Wilyard S A, Krausz H I, Galambos R Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroenceph. Clin Neurophysiol.* 1974: 36: 179 - 190.
18. Saint-Maurice C, Sansoy N – La Kétamine. *Paris Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 1977: 36305 B-30.
19. Sohmer H, Feinmesser M – Cochlear action potentials recorded from the external ear in man. *Ann Otol (St Louis)* 1967: 76: 427 - 435.
20. Stephen C R – Current status of ketamine (conference). *American Society of Anesthesiologists Convention*, Atlanta, USA, 1971.

CONCENTRAÇÕES MATERNA E FETAL DE MORFINA APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL DURANTE TRABALHO DE PARTO

As falhas observadas em diversos trabalhos que investigaram o emprego da morfina por via espinhal para alívio da dor no trabalho de parto, parecem envolver a administração peridural do narcótico. No presente estudo, foi investigado o efeito da injeção intratecal com esta finalidade.

Vinte e cinco parturientes receberam 1,0 a 1,75 mg de morfina (em solução salina) por via intratecal. A dor residual foi avaliada com o auxílio de uma escala de 0 a 5, obtendo-se aos 10 minutos o escore 2,5 e aos 25 minutos o escore 1,5.

Após o parto, as concentrações plasmáticas de morfina na mãe e na criança foram determinadas com técnica de radioimuno-ensaio em 14 casos, obtendo-se níveis iguais ou inferiores a 6 ng. ml⁻¹ em todos eles. Não ocorreu hipoventilação pulmonar em nenhum caso, tanto na mãe como na criança.

Os autores focalizam sua experiência anterior e concluem que a administração intratecal (contrariamente à peridural) de morfina é alternativa válida para o alívio da dor no trabalho de parto.

Bonnardot J P, Maillett M, Colau J C, Millot F, Deligne P – Maternal and fetal concentrations of morphine after intrathecal administration during labour. Br J Anaesth 1982: 54: 487 - 489.

COMENTÁRIO: Os autores comparam, neste trabalho, os bons resultados com a morfina intratecal para alívio da dor no trabalho de parto, com os resultados insatisfatórios registrados com a morfina peridural, utilizada para a mesma finalidade. Fatores que atuam sobre o espaço peridural na grávida não atuam sobre o espaço subaracnóideo, levando a diferentes características farmacocinéticas conforme o local de administração. Outros autores também já relataram experiência até certo ponto decepcionante com a morfina por via peridural para alívio da dor no trabalho de parto. De qualquer maneira, fica provado neste trabalho que a analgesia produzida pela morfina intratecal é devida a ação local de droga (e não sistêmica), uma vez que os níveis sanguíneos obtidos (6 ng. ml⁻¹ ou menores) ficam bem abaixo daqueles necessários (30 ng. ml⁻¹) para a ação sistêmica do narcótico. (Nocite J R).