

# Efeitos da Sedação Produzida pela Associação Midazolam e Cetamina S(+) sobre as Variáveis Eletroencefalográficas

Rogean Rodrigues Nunes, TSA<sup>1</sup>, Sara Lúcia Cavalcante, TSA<sup>2</sup>, Suyane Benevides Franco<sup>3</sup>

**Resumo:** Nunes RR, Cavalcante SL, Franco SB – Efeitos da Sedação Produzida pela Associação Midazolam e Cetamina S(+) sobre as Variáveis Eletroencefalográficas.

**Justificativa e objetivos:** A cetamina S(+) é importante na modulação da dor em pacientes cirúrgicos. Este trabalho teve por objetivo avaliar a relação entre os níveis de sedação produzidos por baixas doses de cetamina S(+), bem como as variáveis do EEG: BIS, SEF 95%, pEMG, taxa de supressão e presença de surto-supressão.

**Método:** Trinta pacientes, de ambos os sexos, faixa etária entre 25 e 50 anos, foram distribuídos aleatoriamente em três grupos. O grupo G1 (10) recebeu cetamina S(+) - 0,050 mg.kg-1; o grupo G2 (10), cetamina S(+) - 0,125 mg.kg-1 e o grupo G3(10), cetamina S(+) - 0,250 mg.kg-1; em todos os grupos, a cetamina S(+) foi administrada por via venosa. Todos os pacientes receberam 0,08 mg.kg-1 de midazolam por via venosa 10 minutos antes da administração de cetamina S(+). Em cada grupo, avaliaram-se dois momentos: M1, antes da administração da cetamina S(+); e M2, após a administração da cetamina S(+). Nos três grupos, foram avaliados os níveis de sedação e as variáveis do EEG: BIS, SEF 95%, pEMG, taxa de supressão e presença de surto-supressão, antes e após a injeção de cetamina S(+). Utilizou-se ANOVA para medidas repetidas e valor de p ajustado para comparações múltiplas pelo teste de Tukey.

**Resultados:** Houve diminuição nos escores da escala de alerta sedação nos três grupos nos momentos M2. As variáveis do EEG mostraram variação significante nos três grupos, comparando-se os momentos M1 e M2 tanto na pEMG como no BIS (p < 0,05).

**Conclusões:** Os níveis de sedação correlacionam-se, de maneira significativa, com o aumento da dose de cetamina S(+). Entretanto, os valores elevados do BIS podem ter refletido aumento da pEMG induzida pela cetamina S(+).

**Unitermos:** ANALGESICOS: Cetamina; MONITORAÇÃO: índice bispectral; SEDACAO: profunda; TÉCNICAS DE MEDIÇÃO: eletroencefalografia.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(3): 304-310] ©Elsevier Editora Ltda.

## INTRODUÇÃO

O índice bispectral (BIS) é um sinal processado e derivado de múltiplas análises bispectrais do eletroencefalograma, sendo validado para utilização com a maioria tanto de agentes inalatórios quanto venosos<sup>1</sup>. Essa técnica decompõe o eletroencefalograma e quantifica o nível de sincronização do sinal, associando outros dois parâmetros: amplitude e frequência, o que resulta em uma descrição mais completa do complexo eletroencefalográfico. A cetamina S(+), apesar de desempenhar importante papel na modulação da dor no intraope-

ratório, pós-operatório e na terapêutica de fenômenos nociceptivos de natureza crônica, aspecto importante na conduta atual em pacientes cirúrgicos e oncológicos<sup>2</sup>, não apresenta correlação validada com as variações no BIS.

Os agentes anestésicos barbituratos, propofol, etomidato e benzodiazepínicos produzem uma redução dose-dependente no fluxo sanguíneo cerebral e na taxa de metabolismo cerebral – efeitos bem correlacionados com o BIS<sup>3</sup>. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a sedação produzida pela associação de midazolam e baixas doses de cetamina S(+), bem como as variáveis eletroencefalográficas: BIS, potência eletromiográfica (pEMG), análise espectral (SEF 95%), taxa de supressão e presença de surto-supressão.

Recebido do Hospital São Lucas, Fortaleza, Ceará, Brasil.

1. Mestre e Doutor em Medicina, Pós-Graduando em Engenharia Clínica; Diretor Clínico Hospital São Lucas, Fortaleza, CE

2. Professora Doutora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC)

3. Graduanda em Medicina (UFC)

Submetido em 9 de agosto de 2010.

Aceito para publicação em 7 de dezembro 2010.

Correspondência para:

Dr. Rogean Rodrigues Nunes

Avenida Comendador Francisco de Francesco di Ângelo, 1185-casa

Dunas

60181500 – Fortaleza, CE, Brasil

E-mail: rogean@fortalnet.com.br

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética da Instituição e obtenção de consentimento livre e esclarecido, participaram do estudo 30 pacientes adultos, de ambos os sexos, com idades variando de 25 a 50 anos, estado físico ASA I, índice de massa corpórea entre 21 e 26 kg.m<sup>-2</sup>, programados para operações eletivas, independentemente do porte cirúrgico, submetidos a bloqueio regional unilateral de membros superiores, no período de julho a agosto de 2009. Foram excluídos do

protocolo pacientes em uso de medicamentos que, reconhecidamente, afetam a atividade eletroencefalográfica. Os pacientes foram alocados eletronicamente de modo aleatório, não encobertos, em três grupos. No grupo G1 (10 pacientes), receberam cetamina S(+) na dose de 0,050 mg.kg<sup>-1</sup>; no grupo G2 (10 pacientes), receberam cetamina S(+) na dose de 0,125 mg.kg<sup>-1</sup>; e, no G3 (10 pacientes), receberam cetamina S(+) na dose de 0,250 mg.kg<sup>-1</sup>. Em todos os grupos, a cetamina S(+) foi administrada por via venosa na sala de operação, durante um intervalo de 20 segundos, antes da realização do bloqueio do plexo braquial. Todos os pacientes receberam, por via venosa, na sala de operação, 0,08 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam 10 minutos antes da injeção de cetamina S(+). O nível de sedação foi avaliado antes da administração da cetamina S(+) - (M1) e dois minutos após o término da administração da cetamina S(+) (M2), utilizando-se a seguinte escala de alerta-sedação (Figura 1) <sup>4</sup>:

- 5 – Resposta imediata quando chamado pelo nome. Fala normal, expressão facial normal e olhos abertos sem queda das pálpebras;
- 4 – Resposta letárgica quando chamado pelo nome, fala lenta, expressão facial relaxada e olhos embaçados ou com discreta expressão facial;
- 3 – Resposta apenas quando solicitado pelo nome em voz alta ou repetidas vezes. Fala com pronúncia indistinta, ininteligível, expressão facial relaxada e olhos embaçados com ptose;
- 2 – Resposta apenas a estímulos táteis, fala com poucas palavras compreensíveis;
- 1 – Não responde a estímulos táteis.

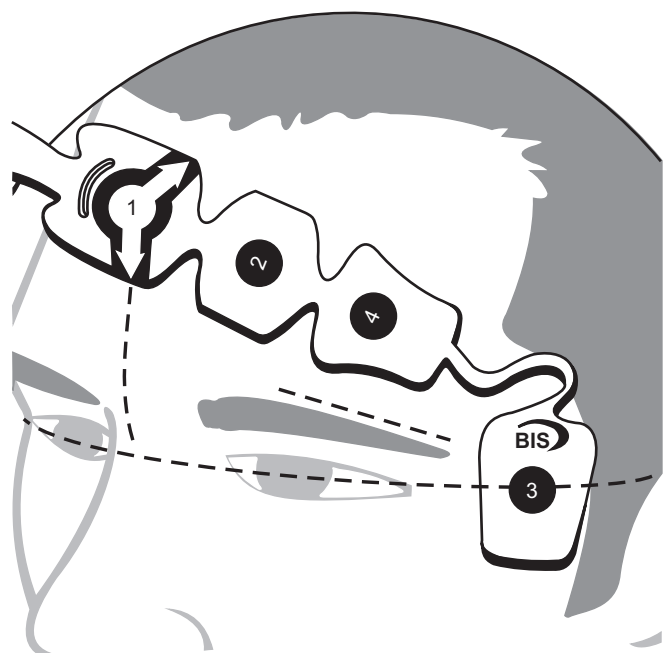


Figura 1 – Sensor com Quatro Eletrodos.

Em todos os pacientes, utilizou-se cateter nasal com fluxo de O<sub>2</sub> de 1 L.min<sup>-1</sup>. O eletroencefalograma (EEG) processado foi utilizado para monitorar continuamente a atividade elétrica do sistema nervoso, usando-se um monitor BIS A-2000, versão XP®, com eletrodos posicionados em uma montagem bipolar unilateral: FPz (referência-eletródo 1), FP1 (terra virtual-eletródo 2), AF7 (componente eletromiográfico para geração do sinal do BIS-eletródo 4) e FT9 (componente não eletromiográfico para geração do sinal do BIS-eletródo 3) <sup>5</sup>, sendo realizado teste de impedância automático e funcionamento considerado adequado após cada eletrodo testado apresentar impedância abaixo de 7,5 k .

Os seguintes parâmetros eletroencefalográficos foram anotados: BIS (índice bispectral), frequência de borda espectral 95% (SEF 95%), potência eletromiográfica (pEMG) e taxa de supressão de surtos. Variáveis como pressão arterial não invasiva, frequência cardíaca e saturação periférica de O<sub>2</sub> foram anotadas em todos os pacientes nos momentos M1 e M2. Os dados eletroencefalográficos obtidos foram analisados, usando-se ANOVA para medidas repetidas e valor de p ajustado para comparações múltiplas pelo teste de Tukey, considerando-se significativo um valor de p inferior a 5%. Recorreu-se, também, à análise do coeficiente de correlação de classes de Spearman (r<sub>s</sub>) para determinar a correção entre pEMG e os níveis de alerta sedação.

## RESULTADOS

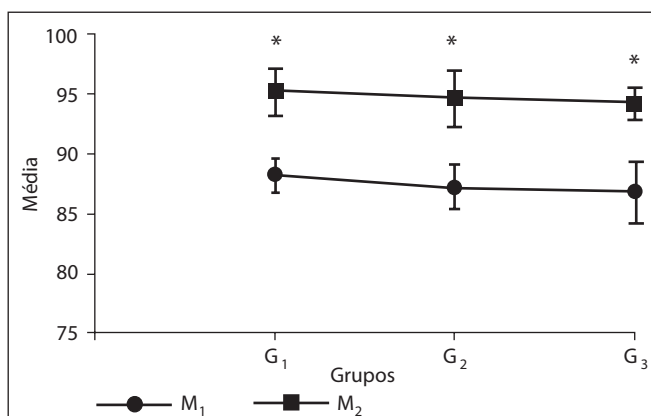
Os valores dos níveis de sedação (escala de alerta sedação), (mediana), e das variáveis eletroencefalográficas (média e desvio padrão) antes e depois da administração da cetamina S(+) estão listados na Tabela I.

Os resultados evidenciaram diminuição dose-dependente nos escores da escala de alerta sedação em todos os grupos, após a cetamina S(+) – p < 0,05, quando comparados os mo-

Tabela I – Níveis de Sedação (OAA/S) e Variáveis Eletroencefalográficas (média ± DP) antes e após Injeção de Cetamina S(+)

	G1 (n = 10)	G2 (n = 10)	G3 (n = 10)
OAA/S			
M1	4	4	4
M2	3	2	1
BIS			
M1	88,3 ± 1,42	87,2 ± 1,81	86,8 ± 2,53
M2	95,2 ± 1,99*	94,7 ± 2,31*	94,3 ± 1,34*
SEF 95%			
M1	25,8 ± 2,20	25,3 ± 2,50	24,6 ± 2,27
M2	26,1 ± 2,13	25,2 ± 2,39	25,8 ± 2,20
pEMG			
M1	35,3 ± 2,36	35,1 ± 2,13	34,9 ± 1,10
M2	41,3 ± 1,06*,**	46,2 ± 1,14*,**	52,5 ± 1,84*,**

G1: 0,050 mg.kg<sup>-1</sup>; G2: 0,125 mg.kg<sup>-1</sup>; G3: 0,250 mg.kg<sup>-1</sup>; \*p < 0,05, comparando-se com os valores antes da administração da cetamina S(+) – análise do BIS e pEMG intragrupo; \*\*p < 0,05, comparando-se os valores nos momentos; M2: Análise da pEMG intergrupos.



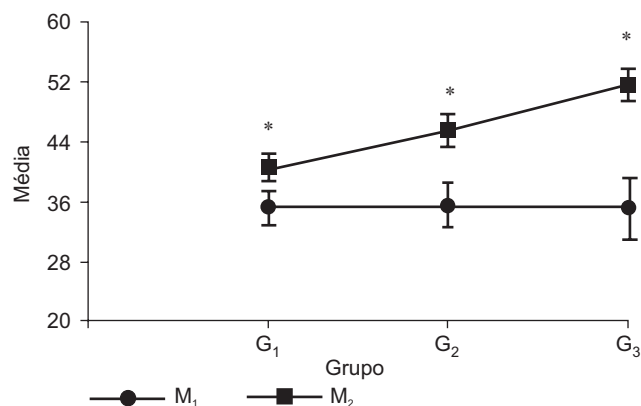
**Figura 2** – Médias de BIS por Grupos.

\*  $p < 0,05$  em G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> e G<sub>3</sub>, comparando-se M1 e M2 em análise intragrupo.

mentos intragrupos (G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> e G<sub>3</sub>) – antes e após a cetamina S(+). Na avaliação intergrupo, apenas no M2 observaram-se diferenças estatísticas significativas em todos os grupos. Entretanto, os valores de BIS, os quais se mantiveram abaixo de 90 (média) antes da administração da cetamina S(+), elevaram-se a valores acima de 90 (média) em todos os grupos em M2, não apresentando, contudo, diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos nesse momento.

Não se observaram variações nas amplitudes que representassem taxa de supressão diferente de zero, nem presença de qualquer episódio de surto-supressão. A análise da potência eletromiográfica mostrou correlação negativa, em todos os grupos, comparando-se com as variações do nível de alerta sedação ( $r_s < 0$ ). Observaram-se elevações significativas na potência eletromiográfica com o aumento das doses de cetamina S(+) em todos os grupos ( $p < 0,05$ ).

Os valores das pressões arteriais sistólica e diastólica, frequência cardíaca e saturação periférica de O<sub>2</sub> não apresentaram variações clinicamente significativas.



**Figura 3** – Médias de pEMG (dB) por Grupos.

\*  $p < 0,05$  em G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> e G<sub>3</sub> comparando-se M1 e M2 em análise intragrupo.

## DISCUSSÃO

Análise eletroencefalográfica processada é um método útil para se identificarem função anormal cerebral, consciência, inconsciência, sono e coma, os quais podem ser prontamente identificados pelo EEG. O Índice Bispectral (BIS), que resulta do processamento digital do eletroencefalograma, tem sido utilizado como monitor de adequação anestésica frente aos agentes anestésicos que ativam ou aumentam a atividade dos receptores tipo A ácido gamaminobutírico (GABA-A). Relatos prévios sugerem, entretanto, que a cetamina tem efeitos negligenciáveis sobre esses receptores, ressaltando sua ação sobre receptores n-metil-d-aspartato (NMDA). A ativação dos receptores tipo NMDA aumenta mais a liberação de norepinefrina do que acetilcolina, enquanto nos tipos GABA-A há maior predominância de acetilcolina, porém ambos os neurotransmissores são conhecidos como substâncias promotoras da vigília. Há também uma hipótese de que os agentes anestésicos ajam sobre esses neurônios promotores da vigília e que a anestesia geral resulte não só da inibição, mas também da superexcitação desses neurônios. Há, portanto, a hipótese de que a cetamina, agente anestésico tipo NMDA, possa produzir anestesia por superexcitação central<sup>1,6</sup>. Cetamina, isoladamente, não reduz os valores do BIS mesmo quando os pacientes estão inconscientes. Hirota e col.<sup>7</sup> mostraram que a administração adicional de cetamina (0,4 mg.kg<sup>-1</sup> por hora por 20 minutos) aumenta o BIS de  $44,1 \pm 0,7$  para  $58,6 \pm 1,4$  durante anestesia venosa total com propofol e fentanil. Contudo, não se encontraram trabalhos que relacionem potência eletromiográfica e valores de BIS após a utilização de cetamina. Neste estudo, observou-se a correlação linear negativa entre a escala de alerta sedação e a administração de cetamina S(+). Não houve correlação entre o valor do BIS e os níveis de sedação após utilização da cetamina S(+) (Tabela I). Não se observou diferença significativa na análise intragrupo das variáveis SEF 95%. A cetamina induz a um estado cataléptico que é acompanhado de nistagmo, dilatação pupilar, salivação, lacrimejamento, movimento espontâneo dos membros e aumento global do tônus muscular<sup>8</sup>, o que poderia aumentar a atividade eletromiográfica facial, resultando em aumento dos valores do BIS, já que a eletromiografia facial está incorporada ao algoritmo desse índice, sendo utilizado um eletrodo específico que está posicionado em AF7. Em conclusão, o estudo evidenciou que os níveis de sedação após a administração de baixas doses de cetamina S(+) correlacionam-se com as variações na potência da atividade eletromiográfica (elevações), proporcionando, assim, elevação nos valores do BIS, já que este incorpora tal atividade em seu algoritmo. Este estudo poderá representar uma nova perspectiva para a análise da atividade eletroencefalográfica frente à utilização da cetamina, mantendo-se o controle dos surtos eletromiográficos da musculatura facial.

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

01. Hiroka K – Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006;20:69-79.
02. De Koch M, Lavand'Homme P, Waterloos H – "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*, 2001;92:373-380.
03. Patel PM, Drummond JC – Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetics and Techniques, em: Miller RD - Miller's Anesthesia, 6<sup>th</sup> Ed, New York, Elsevier/Churchill-Livingstone, 2005;813-857.
04. Cavalcante SL, Nunes RR – Avaliação dos parâmetros derivados do eletroencefalograma durante administração de diferentes concentrações de óxido nítrico. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:1-8.
05. Johansen JW – Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006;20:81-99.
06. Kubota T, Hirota K, Yoshida H et al. – Effects of sedatives on norepinephrine release from the medial prefrontal cortex in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999;146:335-338.
07. Hirota K, Kubota T, Ishihara H et al. – The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16:779-783.
08. Brunton LL, Parker KL – Goodman & Gilman's: Manual of Pharmacology and Therapeutics, 11<sup>th</sup> Ed, New York, McGraw-Hill, 2008;231-232.

**Resumen:** Nunes RR, Cavalcante SL, Franco SB – Efectos de la Sedación Producida por la Asociación del Midazolam y la Cetamina S(+) sobre las Variables Electroencefalográficas.

**Justificativa y objetivos:** La cetamina S(+) es importante en la modulación del dolor en pacientes quirúrgicos. Este trabajo tuvo el objetivo de evaluar la relación entre los niveles de sedación producidos por las bajas dosis de cetamina S(+), como también las variables del

EEG: BIS, SEF 95%, pEMG, tasa de supresión y presencia de brotes-supresión.

**Método:** Treinta pacientes de los dos sexos, con una franja etaria entre los 25 y los 50 años, que fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos. El grupo G1 (10) recibió cetamina S(+) - 0,050 mg.kg<sup>-1</sup>; el grupo G2 (10), cetamina S(+) - 0,125 mg.kg<sup>-1</sup> y el grupo G3(10), cetamina S(+) - 0,250 mg.kg<sup>-1</sup>. En todos los grupos, la cetamina S(+) fue administrada por vía venosa. Todos los pacientes recibieron 0,08 mg.kg<sup>-1</sup> de midazolam por vía venosa 10 minutos antes de la administración de cetamina S(+). En cada grupo fueron evaluados dos momentos: M1: antes de la administración de la cetamina S(+); y M2: después de la administración de la cetamina S(+). En los tres grupos, se evaluaron los niveles de sedación y las variables del EEG: BIS, SEF 95%, pEMG, la tasa de supresión y la presencia de brotes-supresión, antes y después de la inyección de cetamina S(+). Se utilizó ANOVA para medidas repetidas y valor de p ajustado para comparaciones múltiples por el test de Tukey.

**Resultados:** Se registró una disminución en las puntuaciones de la escala de alerta sedación en los tres grupos en los momentos M2. Las variables del EEG arrojaron una variación significativa en los tres grupos al comparar los momentos M1 y M2 tanto en la pEMG como en el BIS (p < 0,05).

**Conclusiones:** Los niveles de sedación se correlacionan de manera significativa con el aumento de la dosis de cetamina S(+). Sin embargo, los valores elevados del BIS pueden haberse reflejado en el aumento de la pEMG inducida por la cetamina S(+).

**Descriptorios:** ANALGÉSICOS: Cetamina; MONITORIZACIÓN: índice bispectral; SEDACIÓN: profunda; TÉCNICAS DE MEDICIÓN, eletroencefalografía.