

Interação do Diazóxido com a Quetamina. Estudo Experimental em Cães ‡

Eugesse Cremonesi, EA ¶, Ilda de Jesus Rodrigues §

Cremonesi E, Rodrigues IJ – Interação do diazóxido com a quetamina. Estudo experimental em cães. Rev Bras Anest 32: 5: 307 - 311, 1982.

Foi estudado o efeito da injeção venosa de quetamina (2 mg. kg⁻¹) sobre a hipotensão arterial induzida pelo diazóxido (3 mg. kg⁻¹) em cães anestesiados com pentobarbital sódico. Os animais foram distribuídos em três grupos de seis, de acordo com o tipo de ventilação. Grupo I - ventilação espontânea; Grupo II - ventilação artificial com ar; Grupo III - ventilação artificial com oxigênio a 100%.

Os resultados, analisados estatisticamente pelo teste T de Student mostraram que a quetamina não foi capaz de reverter a hipotensão arterial induzida pelo diazóxido, nos animais dos três grupos. Pelo contrário, após 15 minutos de sua administração, houve queda da pressão arterial, mais acentuada que a induzida pelo diazóxido isoladamente.

São discutidos os mecanismos envolvidos nesses efeitos, bem como suas implicações em clínica.

Unitermos: INTERAÇÃO DE DROGAS; ANESTESIA VENOSA: quetamina; HIPOTENSORES ARTERIAIS: diazóxido.

O DIAZÓXIDO é um derivado da benzotiazina desprovido de efeitos diuréticos, utilizado no tratamento de síndromes hipertensivas arteriais (hipertensão arterial maligna essencial, encefalopatia hipertensiva, toxemia gravídica)^{4,5,6,7,8}.

O seu efeito hipotensor arterial decorre de uma atividade relaxante sobre a musculatura lisa das arteríolas, resultando em redução da resistência periférica. O mecanismo de sua ação é discutido⁵.

Como efeitos colaterais podem ser citadas alterações hemodinâmicas (aumento da frequência, volume minuto e do rendimento cardíaco), retenção de sódio e água e hiperglicemia⁷. Uma dose de 5 mg. kg⁻¹ determina, no homem, queda acentuada da PA que atinge o máximo em 5 minutos e persiste por 8 - 12 horas.

O uso cada vez mais frequente da droga em clínica, poderá trazer problemas para o anestesiolgista, devido a possível - interação com agentes e técnicas anestésicos.

Uma dessas interações pode decorrer do uso de quetamina, anestésico venoso que induz hipertensão arterial por ação simpatomimética indireta^{1,2,3,9,10} o que foi estudado nessa pesquisa.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 18 cães adultos de ambos os sexos, sem raça ou idade definidas e com peso variando de 5 a 14kg.

A técnica da preparação foi semelhante à descrita em trabalhos anteriores^{1,2}.

Os animais foram divididos em três grupos de 6:

Grupo I: Cães mantidos sob ventilação espontânea.

Grupo II: Cães mantidos sob ventilação artificial com ar ambiente pelo ventilador de Takaoka modelo 850 (VC: 25 ml. kg⁻¹) FR: 16 - 20 movimentos por minuto).

Grupo III: Cães mantidos sob ventilação artificial, com oxigênio a 100% através do ventilador de Takaoka modelo 850.

Após 15 minutos de ventilação e de registro da pressão arterial, em condições basais, eram administrados 3 mg. kg⁻¹ de diazóxido, rapidamente, por via venosa, mantendo-se o registro de PA por 15 minutos.

Após 15 minutos a administração do diazóxido, eram injetados, por via venosa 2 mg. kg⁻¹ de quetamina. Os valores da PA eram anotados antes do diazóxido a 15 minutos a sua administração (B) 1 (C) e 15 minutos (D) após o uso de quetamina.

Nos mesmos momentos eram colhidas amostras de sangue arterial para dosagem do pH, PaCO₂, PaO₂, em seringas heparinizadas, e em condições de anaerobiose, através do analisador Radio Meter PHM - 72.

Todos os valores obtidos foram analisados estatisticamente pelo teste t de Student.

RESULTADOS

As tabelas 1, 2, 3 e 4 mostram as variações da PA, pH PaCO₂ e PaO₂ durante toda a experiência.

Por essas tabelas observa-se que a administração do diazóxido induziu queda significativa da PA. O uso posterior de quetamina não determinou modificação imediata significativa da PA, sendo os valores desta estatisticamente menores que os do momento controle, após 1,5 e 15 minutos injeção de droga. Após 1 e 15 minutos da injeção de quetamina houve queda significativa de PA quando comparados os valores após o uso de diazóxido.

Esse fato se repetiu em todos os grupos.

‡ Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de São Paulo da USP

¶ Professor Livre-Docente

§ Preparadora

Correspondência para Eugesse Cremonesi
Rua Joaquim Pisa, 38
01528 São Paulo, SP

Recebido em 1 de abril de 1982

Aceito para publicação em 18 de junho de 1982

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Tabela I – Variações de pressão arterial em kPa (mm Hg) nos animais do grupo I (ventilação espontânea), grupo II (ventilação arterial com ar ambiente) e grupo III (ventilação artificial com oxigênio a 100%), antes (A) após 15 min (B) de injeção venosa de 3 mg. kg⁻¹ de diazóxido (B) e 1 (C) e 15 minutos (D) injeção venosa de quetamina (2 mg. kg⁻¹).

| | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | | GRUPO III | | | |
|----|--------------|------------|--------------|------------|---------------|-------------|------------|------------|---------------|-------------|-----------|-------------|
| | A | B | C | D | A | B | C | D | A | B | C | D |
| 1 | 14,6 (110) | 8,1 (61) | 13,3 (100) | 11,9 (90) | 14,8 (112) | 13,8 (104) | 13,3 (100) | 7,9 (60) | 22,3 (168) | 16,2 (122) | 11,7 (88) | 6,6 (50) |
| 2 | 17,8 (134) | 14,6 (110) | 17,3 (130) | 9,5 (72) | 17,82 (134) | 8,5 (64) | 8,5 (64) | 6,3 (48) | 18,6 (140) | 11,7 (88) | 11,7 (88) | 5,5 (42) |
| 3 | 15,9 (120) | 9,3 (70) | 12,5 (94) | 6,6 (50) | 19,1 (144) | 13,5 (102) | 13,5 (102) | 8,7 (66) | 14,3 (108) | 8,2 (62) | 10,6 (80) | 8,5 (64) |
| 4 | 20,7 (156) | 13,3 (100) | 9,3 (70) | 7,9 (60) | 18 (136) | 13,3 (100) | 13,3 (100) | 9,3 (70) | 19,6 (148) | 13 (98) | 12,5 (94) | 8,5 (64) |
| 5 | 22,3 (168) | 15,6 (118) | 17,5 (132) | 9 (68) | 19,4 (146) | 11,7 (88) | 10,6 (80) | 8,2 (62) | 19,6 (148) | 13,3 (100) | 12 (94) | 9,3 (70) |
| 6 | 18,6 (140) | 11,1 (84) | 13,3 (100) | 7,1 (54) | 12,5 (94) | 11,7 (88) | 11,7 (88) | 7,4 (56) | 16,5 (124) | 12 (90) | 12 (94) | 8 (60) |
| M | 18,3 (137,6) | 12 (90,5) | 13,8 (104,3) | 8,6 (65,3) | 16,97 (127,6) | 12,1 (91,0) | 11,8 (89) | 8 (60,3) | 18,52 (139,3) | 12,4 (93,3) | 12 (89,6) | 7,75 (58,3) |
| SD | 2,9 (22,4) | 2,7 (20,6) | 2,85 (21,5) | 1,9 (14,9) | 2,54 (19,1) | 1,08 (13,6) | 1,8 (13,6) | 0,97 (7,3) | 2,58 (19,4) | 2,3 (18,0) | 0,8 (6,1) | 1,2 (9,6) |

Tabela II – Variações de PaCO₂ em kPa (mm Hg) nos grupos I (ventilação espontânea) II (ventilação artificial com ar ambiente) e III (ventilação artificial com oxigênio a 100%) antes (A) e 15 minutos após 3 mg. kg⁻¹ diazóxido (B), após 1 min. (C) e 15 min. (D) a injeção de 2 mg. kg⁻¹ de quetamina.

| | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | | GRUPO III | | | |
|-------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | A | B | C | D | A | B | C | D | A | B | C | D |
| 1 | 3,9 (29,8) | 4,3 (32,9) | 4,1 (30,9) | 3,9 (29,7) | 3,7 (27,9) | 3,3 (25,4) | 3,5 (26,9) | 4,0 (30,4) | 3,4 (26,0) | 3,5 (26,4) | 3,4 (26,0) | 3,4 (25,9) |
| 2 | 3,6 (27,4) | 3,4 (26,3) | 3,6 (27,1) | 3,5 (26,5) | 2,9 (22,5) | 2,7 (20,8) | 2,7 (20,7) | 2,7 (20,9) | 2,7 (20,8) | 2,7 (20,9) | 2,8 (21,5) | 2,7 (20,4) |
| 3 | 3,5 (26,9) | 3,8 (28,8) | 3,4 (25,7) | 3,3 (24,9) | 3,3 (25,2) | 3,1 (23,5) | 3,2 (24,4) | 2,7 (20,5) | 3,9 (29,6) | 3,4 (25,6) | 3 (23,0) | 3 (22,1) |
| 4 | 5,7 (43,4) | 4,7 (35,5) | 4,3 (32,9) | 5,5 (42,0) | 3,8 (28,9) | 3,7 (28,1) | 3,2 (24,3) | 3,2 (24,6) | 4,2 (32,2) | 4,1 (31,5) | 3,9 (29,8) | 4 (29,7) |
| 5 | 4,5 (33,9) | 4,0 (30,3) | 4,5 (34,0) | 3,8 (28,8) | 3,2 (24,7) | 2,8 (21,8) | 3 (22,6) | 3,2 (24,7) | 2,9 (22,2) | 3,1 (23,4) | 2,8 (21,3) | 2,8 (21,5) |
| 6 | 5,9 (44,8) | 6,2 (46,7) | 7 (52,8) | 6,8 (51,7) | 4,9 (37,2) | 4,8 (36,5) | 4,7 (35,8) | 4,5 (33,9) | 2,9 (22,5) | 2,9 (22,2) | 3 (22,6) | 3 (22,1) |
| Média | 4,5 (34,3) | 4,4 (33,4) | 4,5 (33,9) | 4,5 (33,9) | 3,6 (27,7) | 3,4 (26,0) | 3,4 (25,7) | 3,4 (25,8) | 3,4 (25,5) | 3,3 (25,0) | 3,1 (24,0) | 3,1 (23,7) |
| SD | 10,5 (7,9) | 0,95 (7,2) | 1,4 (10,6) | 0,67 (5,1) | 0,67 (5,1) | 0,75 (5,7) | 0,7 (5,3) | 0,7 (5,3) | 0,5 (4,5) | 0,49 (3,7) | 0,42 (3,2) | 0,45 (3,4) |

Tabela III – Variações do pH nos animais dos grupos I (Ventilação espontânea), II (Ventilação artificial com ar ambiente) e III (Ventilação artificial com oxigênio a 100%), antes (A) e 15 minutos após (B) a injeção de 3 mg. kg⁻¹ de diazóxido e após 1 min. (C) e 15 minutos (D) a injeção de 2 mg kg⁻¹ de quetamina.

| | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | | GRUPO III | | | |
|-------|---------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | A | B | C | D | A | B | C | D | A | B | C | D |
| 1 | 7,240 | 7,276 | 7,282 | 7,259 | 7,478 | 7,512 | 7,519 | 7,539 | 7,565 | 7,629 | 7,573 | 7,644 |
| 2 | 7,351 | 7,361 | 7,317 | 7,318 | 7,533 | 7,580 | 7,64 | 7,543 | 7,431 | 7,482 | 7,504 | 7,487 |
| 3 | 7,379 | 7,362 | 7,389 | 7,369 | 7,350 | 7,475 | 7,489 | 7,540 | 7,360 | 7,402 | 7,396 | 7,411 |
| 4 | 7,292 | 7,397 | 7,387 | 7,356 | 7,435 | 7,464 | 7,475 | 7,494 | 7,504 | 7,564 | 7,589 | 7,646 |
| 5 | 7,428 | 7,437 | 7,426 | 7,438 | 7,487 | 7,511 | 7,493 | 7,531 | 7,468 | 7,489 | 7,493 | 7,598 |
| 6 | 7,340 | 7,343 | 7,289 | 7,272 | 7,221 | 7,338 | 7,359 | 7,376 | 7,446 | 7,453 | 7,457 | 7,435 |
| Média | 7,338 | 7,357 | 7,348 | 7,335 | 7,417 | 7,480 | 7,492 | 7,503 | 7,462 | 7,503 | 7,502 | 7,536 |
| SD | 0,065 | 0,064 | 0,060 | 0,066 | 0,114 | 0,080 | 0,084 | 0,065 | 0,069 | 0,082 | 0,072 | 0,106 |

Quanto aos gases sangüíneos observa-se que não houve variação significativa da PaCO₂, PaO₂, e pH antes e após o uso de diazóxido e quetamina nos 3 grupos.

DISCUSSÃO

O uso prévio de diazóxido, hipotensor de ação direta sobre a musculatura lisa dos nervos é capaz de antagonizar a hipertensão induzida pela quetamina.

Esse fato pode ser explicado pelo mecanismo de ação da quetamina, indireto, ainda não bem esclarecido, sendo em parte devido à inibição da recaptção de noradrenalina ao nível da terminação nervosa e em parte por ação em nível ganglionar ou supra ganglionar, nos pressos e qui-

miorreceptores periféricos e centrais^{1,2,3,10}.

A associação é capaz, inclusive, de intensificar a hipotensão induzida pelo diazóxido. Esse agravamento da hipotensão arterial, após a administração da quetamina, poderia ser decorrente de sua ação inotrópica negativa, direita⁹, que se tornou aparente após o bloqueio de seu efeito indireto liberador das catecolaminas^{1,2,3,10}.

Essa hipotensão arterial precoce, precedendo a hipertensão já foi observada em animais, com a quetamina isoladamente^{1,3,10}, ou associada à reserpinização prévia², mostrando que ela deve ser decorrente, como mostrou Stanley⁹, à ação inotrópica negativa.

Esses fatos recomendam cautela com a associação das duas drogas.

Tabela V – Aplicação do teste T de Student aos resultados da tabela I

| | GRUPO I | GRUPO II | GRUPO III |
|---|---------|----------|-----------|
| T ₁₁ ^{0,975} – 2,20 | | | |
| A X B | 3,49* | 3,48* | 3,885* |
| A X C | 2,39* | 3,67* | 5,45 * |
| A X D | 5,99* | 7,35* | 8,35 * |
| B X C | 1,034 | 0,23 | 0,435 |
| B X D | 2,21* | 8,01* | 3,76 * |
| C X D | 3,33* | 7,49* | 6,11 * |

T grupo I e II - 0,758

T grupo I e III - 0,128

T grupo II e III - 0,96

Tabela IV – Variações da PaO₂ em kPa (mm Hg), nos animais dos grupos I (ventilação espontânea) II (ventilação artificial com ar ambiente) e III (ventilação artificial com oxigênio a 100%), antes (A) e 15 minutos após (B) a injeção de 3 mg. kg⁻¹ de diazóxido e após 1 minutos (C) e 15 minutos (D) a injeção venosa de 2 mg. kg⁻¹ de quetamina.

| | GRUPO I | | | | GRUPO II | | | | GRUPO III | | | |
|-------|--------------|--------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | A | B | C | D | A | B | C | D | A | B | C | D |
| 1 | 6,72 (50,6) | 6,7 (50,9) | 7,1 (54,1) | 7,6 (57,6) | 9,6 (72,3) | 10,3 (77,6) | 9,3 (70,1) | 7,3 (55,5) | 19,3 (145,4) | 21,5 (162,1) | 18,8 (142,1) | 18,35 (138,0) |
| 2 | 6,67 (50,2) | 7,6 (57,2) | 7,3 (55,3) | 4,5 (53,9) | 12 (90,3) | 12,5 (94,5) | 12,8 (96,4) | 12,3 (93,0) | 16,7 (125,9) | 15,9 (120,0) | 21,1 (158,7) | 14,8 (112,0) |
| 3 | 7,80 (58,7) | 7,0 (53,9) | 8,5 (64,2) | 7,5 (56,5) | 12,1 (91,6) | 11,2 (84,5) | 10 (75,3) | 10,5 (79,2) | 15,1 (113,8) | 20,8 (156,8) | 18,7 (141,1) | 17,8 (134,0) |
| 4 | 6,75 (50,8) | 9,13 (68,7) | 7,7 (58,6) | 6,7 (50,4) | 10,8 (81,9) | 10,6 (80,1) | 10,4 (78,9) | 9,8 (73,8) | 26,6 (200,0) | 30,5 (230,0) | 25 (188,0) | 19,1 (144,0) |
| 5 | 7,44 (55,8) | 8,04 (60,5) | 7,4 (56,0) | 8,3 (62,6) | 11,4 (86,3) | 11,9 (90,0) | 11,7 (88,7) | 10,4 (78,9) | 30,5 (228,2) | 30,5 (229,7) | 30,8 (232,1) | 18 (136,0) |
| 6 | 6,650 (50,0) | 7,4 (56,0) | 6,7 (50,9) | 7,3 (55,6) | 10,3 (77,8) | 10 (75,8) | 8,8 (66,3) | 8,2 (62,3) | 30,6 (230,3) | 33,7 (253,4) | 31,8 (239,6) | 19,4 (146,0) |
| Média | 6,99 (52,6) | 7,687 (57,8) | 7,5 (56,5) | 7,4 (56,1) | 11 (83,3) | 11,1 (83,7) | 10,5 (79,2) | 9,8 (73,7) | 23,1 (173,9) | 25,5 (192,0) | 24,4 (183,7) | 17,9 (135,0) |
| SD | 0,47 (3,6) | 0,532 (4,0) | 0,6 (4,5) | 0,53 (4,0) | 0,98 (7,4) | 0,97 (7,3) | 1,51 (11,4) | 1,76 (13,3) | 6,9 (52,0) | 11,9 (89,6) | 5,8 (43,9) | 1,6 (12,1) |

Tabela VI – Aplicação do teste T de Student aos resultados das Tabelas II, III, e IV

| TEMOS | PH | | | PaCO ₂ | | | PaO ₂ | | |
|-------|---------|----------|-----------|-------------------|----------|-----------|------------------|----------|-----------|
| | GRUPO I | GRUPO II | GRUPO III | GRUPO I | GRUPO II | GRUPO III | GRUPO I | GRUPO II | GRUPO III |
| A X B | 0,392 | 0,723 | 0,424 | 0,900 | 0,160 | 0,416 | 1,817 | 0,331 | 0,072 |
| A X C | 0,212 | 0,759 | 1,003 | 0,060 | 0,506 | 0,511 | 1,074 | 0,272 | 0,570 |
| A X D | 0,060 | 0,017 | 1,240 | 0,057 | 0,665 | 0,485 | 1,214 | 1,381 | 1,187 |
| B X C | 0,194 | 1,075 | 0,084 | 0,007 | 0,378 | 0,072 | 0,408 | 0,157 | 0,629 |
| B X D | 0,184 | 0,454 | 0,166 | 0,073 | 0,705 | 0,048 | 0,565 | 1,194 | 1,242 |
| C X D | 0,274 | 0,488 | 0,196 | 0,000 | 0,119 | 0,025 | 0,124 | 2,025 | 0,571 |

$T_{11}^{0,975} - 2,20$

Cremonesi E, Rodrigues I J – Ketamine-diazoxide interaction. Experimental study in dogs. Rev Bras Anest 32: 5: 307 - 311, 1982.

The effects of intravenous injection of ketamine (2 mg. kg⁻¹) on diazoxide induced arterial hypotension (3 mg. kg⁻¹), was studied in 18 dogs. The animals were distributed in 3 groups, according to the type of ventilation (Group I - spontaneous ventilation; Group II - artificial ventilation with air; Group III - artificial ventilation with O₂ 100%).

The results, analyzed by Student's T test, showed that ketamine was unable to revert diazoxide induced hypotension in any of the 3 groups. In fact, there was a fall in arterial pressure, greater than by diazoxide alone, 15 min after its use. Possible mechanisms and anesthetic implications are discussed.

Key Words: DRUG INTERACTIONS, ANESTHETICS, INTRAVENOUS: ketamine; ANTIHYPERTENSIVE AGENTS: diazoxide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cremonesi E, Bairão G S – Farmacologia da Ketamina, Mecanismo da Hipertensão Arterial. I Parte. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo, 28: 80 - 82, 1973.
2. Cremonesi E, Bairão G S – Farmacologia de Ketamina. II Parte. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo, 28: 135 - 140, 1973.
3. Dowdy E G, Kaya K – Studies of the mechanisms of cardiovascular responses to C I 581. Anesthesiology, 29: 931 - 940, 1968.
4. Finnetty Jr – Hypertensive emergencies. Amer. J. Cardiol, 17: 652 - 664, 1966.
5. Freis E D – Antihypertensive actions of benzothiazines. New York G Med, 68: 256 - 270, 1968.
6. Koch Wever J – Diazoxide. N. Engl. J. Med, 294: 1291 - 1274, 1976.
7. Ogilvie R I, Mikulic E – Effects of diazoxide and ethacrinic acid on sequential vascular segments in the canine gracilis muscle. J.Pharmac. exp. Ther, 18: 368 - 375, 1972.
8. Thompson G R – The effects of intravenous diazoxide.
9. Stanley T H – Blood pressure and pulse-rate responses to ketamine during general anesthesia. Anesthesiology, 39: 348 - 352, 1973.
10. Traber D L, Wilson R D, Priano LL – Blockade of the hypertensive response to ketamine. Anesth. Analg. 49: 420 - 431, 1970.

EMPREGO DE ANTICOAGULANTES APÓS INSTALAÇÃO DE CATETER PERIDURAL OU SUBARACNOÍDEO: REAVALIAÇÃO

Foi estudada a incidência de complicações neurológicas subseqüentes à terapêutica anticoagulante instalada após colocação de cateter epidural ou subdural, em 3164 e 847 pacientes respectivamente. Foram todos submetidos a cirurgia vascular periférica de membro inferior. O cateter permaneceu no local por 24 horas, servindo para injeção de anestésico local com uma das seguintes finalidades: alívio da dor pós-operatória, bloqueio simpático, reinstalação de anestesia para re-exploração cirúrgica dos vasos.

Cerca de uma hora após o início da anestesia, portanto no transoperatório, foi sempre instituída terapêutica anticoagulante com heparina, no sentido de manter o tempo de coagulação ativado cerca de duas vezes maior do que o valor basal.

Vinte pacientes experimentaram complicações neurológicas menores ou dor lombar, que desapareceram sem tratamento. Não houve nenhum caso de hematoma levando a compressão medular.

Os autores concluem que a ocorrência de hematomas sintomáticos devidos à instalação de terapêutica anticoagulante em pacientes com cateter peridural ou subaracnoideo é uma complicação rara, especialmente quando há seleção adequada dos pacientes, a técnica é atraumática e há monitorização apropriada da atividade anticoagulante.

(Rao TLK, El - Etr AA - Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurologic sequelae. Anesthesiology 55:618-620, 1981)

COMENTÁRIO: Este estudo prospectivo, levado a cabo em um número suficientemente grande de casos, mostra que a ocorrência de hematoma com sequelas neurológicas, em pacientes com cateter peridural ou subaracnoideo instalado, não é freqüente, ao contrário do que se poderia esperar. Resta chamar a atenção para o fato de que, nesta série, o anticoagulante foi administrado após a punção e a instalação do cateter. Poderá a inversão temporal destes procedimentos acompanhar-se de aumento da freqüência destas complicações? (Nocite J R).