

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 colhida 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).